# SCACION PARENTES EILS

runekouorus akyuepembo beensognbiä Spak

#3 [57] 06 / 2019 / StatusPraesens вет знании в массы!

Жёсткие протоколы РКИ vs реальная клиническая практика: зачем нужны пострегистрационные исследования? • Для инициации канцерогенеза вполне достаточно гиперактивации YAP, а вот без ВПЧ можно обойтись! • Полимикробные ассоциации: чего не знают грамотные врачи? • Практикум думающего клинициста: новая рубрика, раскрывающая секреты мастерства. Начнём с пролактина • Противокоревая настороженность: о вакцинации надо подумать до гестации • Кишечная микробиота и нейрогенез: как это работает? • Клинический случай: гигантская миома матки и сохранение фертильности





#### Уважаемые коллеги!

Ни для кого не секрет, что увеличение продолжительности жизни и **улучшение здоровья** россиян объявлены **национальными целями** нашей страны. Как их достичь? Недавно министр здравоохранения В.И. (кворцова высказала очень важную мыслы: сделать это можно, лишь переориентировав систему здравоохранения на **профилактику**. Никто не оспаривает важность лечения уже имеющихся заболеваний, однако этого недостаточно.

Наука развивается стремительно — мы узнаём много нового о факторах риска и патогенезе болезней, получаем доказательства эффективности одних методов и бесполезности других. К сожалению, врач может воздействовать не на всё: изменения окружающей среды, жизненных приоритетов и привычек людей приводят к тому, что мы всё реже встречаем в своей практике молодых и здоровых беременных и всё чаще — тех, у кого есть различные экстрагенитальные заболевания. Акушер-гинеколог вынужден это учитывать, принимая решение в каждой конкретной ситуации. Трудно переоценить значение клинических рекомендаций, обобщающих данные научных исследований, но и про персональный подход к ведению пациенток забывать нельзя. Так же как и про то, что сострадание и забота — неотьемлемые составляющие нашей профессии.

Работа врача предполагает не только оказание помощи пациентам, но и **постоянное повышение своей квалификации**. Этому учили меня мои учителя, этим же **принципом руководствуются все** сотрудники НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Положение обязывает: Повивальный институт, со дня основания которого наше учреждение отсчитывает свою историю, был открыт в 1797 году — больше двух столетий назад! Думаю, что вы тоже нацелены на **самосовершенствование**. Желаю вам успеха!

Директор НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, председатель учёного совета, главный внештатный специалист по репродуктивному здоровью Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. И.Ю. Коган



runekonorur akyi

#### #3 [57] \$6 / 2\$19 / StatusPraesens

научно-практический журнал для акушеров-гинекологов и специалистов акушерско-гинекологической службы

Официальное печатное издание Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС)





**Главный редактор:** засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. Виктор Євсеевич Радзинский

Директор журнала: канд. мед. наук (ветлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал (vit@liy.ru) Редакционный директор: Александр Васильевич Иванов

Заместители редакционного директора: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская,

Хильда Юрьевна Симоновская, Ольга Александровна Быкова

Ответственный редактор номера: канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Надежда Михайловна Васильева, Мария Викторовна

Кириченко, Татьяна Алексеевна Николаева

**Научные эксперты:** канд. мед. наук Ольга Анатольевна Раевская, канд. мед. наук Сергей Александрович Князев,

канд. мед. наук Сергей Александрович Дьяконов

**Медицинские и литературные редакторы:** Хильда Симоновская, Ольга Быкова, Юлия Бриль, Ольга Раевская, Ирина Ипастова, Мила Мартынова, Олег Лищук, Сергей Дьяконов, Алёна Морозкина, Юлия Єрмакова, Диана Павленко, Сергей Князев

Препресс-директор: Наталья Лёвкина Старший дизайнер: Латип Латипов

Выпускающие редакторы: Марина Зайкова, Єлена Давыдова Вёрстка: Юлия (куточкина, Галина Калинина, Дмитрий Амплеев

**Инфографика:** Вадим Ильин, Лидия Веллес, Юлия Крестьянинова, Борис Митин, Антон Нефёдов, Єлена

Шибаева, Роман Кузнецов **Корректор:** Єлена Соседова

Руководитель отдела взаимодействия с индустрией: Юлия (epēruna (ys@praesens.ru) Отдел продвижения издательских проектов: Ирина Громова (ig@praesens.ru)

Учредитель журнала 000 «Статус презенс» (№5%82, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1). Торговая марка и торговое имя StatusPraesens являются исключительной собственностью 000 «Статус презенс» / Издатель журнала: журнал печатается и распространяется 000 «Медиабюро Статус презенс» (№5%82, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1), подъезд 9, этаж 3] / Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (видетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС 77-34773 от 23 декабря 2008 г.) / Тираж 6000 экз. Цена свободная / Подписано в печать — 28 июня 2019 г. / Ядрес и телефон редакции: №5082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1, бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (Ч99) 346 3002. Почтовый адрес: 105005, Москва, а/я 107. Интернет-представительство: ргаеясвъг. 0. Стпечатано в 000 «ИПК Парето-Принт», 170546, Тверская область, промышленная зона Боровлёво-1, комплекс №3А, www.pareto-print.ru. Заказ №4740/10 / Присланные рукописи и другие материалы не рецензируются и не возвращаются. Редакция оставляет за собой право не вступать в дискуссии. Мнение авторов может не совпадать с позицией редакции. Перепечатка материалов и иллюстраций из журнала возможна с письменного разрешения учредителя. При цитировании ссылка на журнал «StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак» обязательна. Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели. Обложка: Латип Латипов. В журнале использованы фотоматериалы фотобанков: Shutterstock/F0T000m, iStock, Depositphotos.com, фотобанк Лори.

- © 000 «Статус презенс»
- © 000 «Медиабюро (татус презенс»
- © Оригинальная идея проекта: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Кристал В.Г., 2007



#### главный редактор

#### Радзинский Виктор Євсеевич

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, президент Междисциплинарной ассоциации специалистов репродиктивной медицины (МАРС)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян Лейла Владимировна (Москва) Айламазян Эдуард Карпович (С.-Петербург) Аксёненко Виктор Алексеевич (Ставрополь) Артымик Наталья Владимировна (Кемерово) Баранов Алексей Николаевич (Архангельск) Бахалова Наталья Васильевна (Калининград) Башмакова Надежда Васильевна (Екатеринбург) Белоцерковцева Лариса Дмитриевна (Сургут) Бреусенко Валентина Григорьевна (Москва) Бироили Георгий Михайлович (Москва) Гагаев Челеби Гасанович (Москва) Газазян Марина Григорьевна (Кирск) Галина Татьяна Владимировна (Москва) Гаспаров Александр Сергеевич (Москва) Гончаревская Зоя Леонидовна (Москва) Григорьева Єлена Євгеньевна (Барнацл) Гридчик Алексанор Леонидович (Москва)

Захарова Нина Ивановна (Московская обл.) Иванов Игорь Исаакович (Симферополь) Каминский Вячеслав Владимирович (Киев, Украина)

Карпенко (ергей Николаевич (Брянск) Кира Євгений Фёдорович (Москва) Костин Игорь Николаевич (Москва)

Гис Алексанор Иосифович (Москва)

Доброхотова Юлия Эриардовна (Москва)

Жаркин Николай Алексанорович (Волгоград)

Занько Сергей Николаевич (Витебск, Беларусь)

Краснопольский Владислав Иванович (Москва)

Кулавский Василий Агеевич (Уфа) Курцер Марк Аркадьевич (Москва)

Локшин Вячеслав Нотанович (Алматы, Казахстан)

Мальцева Лариса Ивановна (Казань) Манухин Игорь Борисович (Москва) Маринкин Игорь Олегович (Новосибирск) Милованов Андрей Петрович (Москва) Новиков Борис Николаевич (С.-Петербург)
Оразмирадов Агамирад Акмамедович (Москва)

Ордиянц Ирина Михайловна (Москва) Пасман Наталья Михайловна (Москва)

Пекарев Олег Григорьевич (Новосибирск)

Пенжоян Григорий Артёмович (Краснодар) Пестрикова Татьяна Юрьевна (Хабаровск)

Подзолкова Наталия Михайловна (Москва)

Посисеева Любовь Валентиновна (Москва)

Прилепская Вера Николаевна (Москва)

Протопопова Наталья Владимировна (Иркутск)

Рыжков Валерий Владимирович (Ставрополь)

Рымашевский Александр Николаевич (Ростов-на-Дону)

Савельева Галина Михайловна (Москва) Салов Игорь Аркадьевич (Саратов) Сахаутдинова Индира Венеровна (Уфа) Семятов Саио Дмитриевич (Москва)

(еров Владимир Николаевич (Московская обл.)

Серова Ольга Фёдоровна (Москва) Сидорова Ираида Степановна (Москва) Сичинава Лали Григорьевна (Москва) Табакман Юрий Юрьевич (Москва)

Ткаченко Людмила Владимировна (Волгоград) Тотчиев Георгий Феликсович (Цхинвал, Южная Осетия)

Трубникова Лариса Игнатьевна (Ульяновск) Туманова Валентина Алексеевна (Москва)

Уварова Єлена Витальевна (Москва) Фаткуллин Ильдар Фаридович (Казань) Фролова Ольга Григорьевна (Москва) Фукс Александр (Нью-Йорк, США)

Хамошина Марина Борисовна (Москва)

Хомасуридзе Арчил Георгиевич (Тбилиси, Грузия)

Цхай Виталий Борисович (Красноярск) Шалина Раиса Ивановна (Москва) Шварёв Євгений Григорьевич (Астрахань)

# Status Paesens

runekouorus akymepembo beenrognbiñ Spak

#### СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

9 слово главного РЕДАКТОРА

Не верь, не бойся — проверяй!

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Є. Радзинский о том, почему критическое мышление нужно каждому врачу

**Р** НОВОСТИ

МЕДПОЛИТ

(колько денег нужно, чтобы стать счастливым?

Интервью с научным сотрудником Высшей школы организации и управления зоравоохранением, кано, мео, наик Анореем Васильевичем Рагозиным

Иванов А.В.



Сегодня из 8—10% ВВП, которые тратят на здравоохранение развитые страны, примерно 3—4% приходится на добавленную стоимость. И это логично: работа врачей не только имеет высокую ценность для конкретного человека (поскольку речь идёт о жизни и здоровье), но и влияет на экономику страны в целом (восстанавливая трудоспособность и косвенно обеспечивая платёжеспособность потребителей товаров и услуг).

УГОЛОК ЮРИСТА

Keep calm and carry on

Интервью с юристом, специализирующимся в области медицинского права, Светланой Михайловной Саяпиной

Иванов А.В.

29 VIA SCIENTIARUM

Вотум доверия

Реадии соомональной контрацепции, полверженность и поовлетворённость

Хамошина М.Б., Абитова М.З., Ермакова Ю.А.

Консультирование по вопросам контрацепции должно включать совместную персонифицированную работу с каждой пациенткой, направленную на поиск наиболее эффективного и приемлемого метода. С целью достижения большей комплаентности немаловажно обсуждение вопросов образа жизни и потенциальных препятствий для соблюдения режима приёма противозачаточных средств.

как это было

Actum atque tractatum

Экспертный совет о включении лекарственных препаратов на основе Vitex aoous-castus в терапевтический аосенал пои ПМС как это было

Ипастова И.Д., Быкова О.А.

Какие жалобы характерны для ПМС? Чаще вссего на перепады настроения, повышенную раздражительность, утомляемость и слабость, расстройства сна. Каждая женщина переживает это состояние по-своему: кто-то молча терпит, а кто-то оказывается на грани срыва. Вместе с тем значительное ухудшение самочувствия перед менструацией и в первые дни цикла считать физиологичным нельзя.

## Status Paesens

runekouorur akymepembo beennognbiñ Spak

#### СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

37 ЧТО И ТРЕБОВАЛОСЬ

#### Путь к нормоценозу

Нарушения вагинальной микрофлоры: о чём говорят с трибин конференций?

Ипастова И.Д.

На практике врачу чаще приходится иметь дело с полимикробными ассоциациями, нежели с одним возбудителем. Так, в структуре причин вагинальных жалоб на долю ИППП приходится около 5-10%; гораздо более распространены BB, AB, KBB, а также их сочетания. Каждая из первых двух нозологических форм представляет собой микст-инфекцию.

46

## CTON RDAH

53 ЛАЙФХАКИ

#### (топ-кран!

Возможности и особенности применения экстренной контрацепции

Мартынова М.А.

Несмотря на то что с конца 1980-х годов в России отмечено неуклонное снижение количества абортов, таких операций по-прежнему немало. По данным Росстата, в 2016 году в России было выполнено 836 611 прерываний беременности, в 2017-м — 779 848, при этом 5900 из них — у пациенток в возрасте до 18 лет. Однако Россия упорно не хочет вводить в школах курс «сексуального просвещения».

#### Практикум продвинутого клинициста

Пролактин и все-все-все

Раевская О.А.

В практической работе врач нередко сталкивается с вопросами, ответы на которые нелегко найти в учебниках и методических пособиях. Многие рекомендации расплывчаты. Конечно, со временем каждый специалист находит свои «рецепты». Однако есть заболевания и состояния, которые редко можно встретить даже в практике опытных акушеров-гинекологов. Мы нечасто писали о таких «секретах мастерства». Исправляемся!

б) РАБОТА НАД ОШИБКАМИ



#### (нять выделение

Взгляд экспертов на проблему влагалищных выделений

Мартынова М.А.

Выделения необходимо дифференцировать, определяя наличие или отсутствие их связи с каким-либо инфектом. В здоровом влагалище могут присутствовать лакто- и бифидобактерии, бактероиды, кандиды, корине- и фузобактерии, энтерококки, превотеллы, микоплазмы и другие микроорганизмы. В их числе и гарднерелла, бессимптомное носительство которой наблюдают у 60% пациенток, а лечение необходимо только в тех случаях, когда есть клинические признаки бактериального вагиноза.

## Status Paesens

runekouorur akymepembo beennognbin Spak

#### СОДЕРЖАНИЕ НОМЕРА

69 CONTRA-VERSION

#### Мозговой штурм

Микробиота беременной и формирование мозга ребёнка

Бриль Ю.А., Дьяконов С.А.

Сегодня стал известен ещё один фактор, влияющий на функционирование головного мозга. Получены данные, что микробиом ЖКТ участвует в кишечно-мозговой «коммуникации» и даже может управлять поведением и повышать риск некоторых психических заболеваний. Казалось бы, это — не акушерская проблема. Однако периоды внутриутробного и раннего постнатального развития представляют собой критический этап формирования микрофлоры и нервной системы, поэтому «микробиотическое благополучие» беременной важно для обеспечения правильной работы ЦНС ребёнка.

74

#### «Бозоны Хиггса» цервикальной неоплазии

ВПЧ или протоонкогены: что первично в этиопатогенезе РШМ?

Бриль Ю.А., Раевская О.А.



В ряде исследований учёные высказывали сомнения о самостоятельной роли ВПЧ в инициации РШМ, а в настоящее время широко распространена идея, что персистирующая папилломавирусная инфекция (ПВИ) хотя и необходимый, но недостаточный фактор цервикального канцерогенеза. В будущем, воз-

можно, сама этиологическая значимость ВПЧ вновь будет переосмыслена.

Эпидемия для непривитых

Причины масштабной вспышки кори в Європе — и пути борьбы с ней

Мескина Є.Р.

По данным мониторинга ВОЗ, на территории РФ, согласно предоставленной статистической информации, привиты от кори 97% населения. Тем не менее, как следует из региональных отчётов «О выполнении плана профилактических прививок», фактически в отдельных регионах этот показатель ниже 95%.

gj

CASUISTICA

#### Гигантская миома — не приговор

Опыт органосохраняющего лечения миомы матки гигантских размеров с последующей реализацией репродуктивной функции

Ткаченко Л.В., Веровская Т.А., Свиридова Н.И. и др.

Миома матки — наиболее распространённая доброкачественная опухоль, поражающая 30—35% женщин репродуктивного возраста, и каждую четвёртуюпятую — после 30 лет. Однако именно в этот период многие наши современницы стремятся к материнству. Как восстановить и/или сохранить репродуктивную функцию у молодых пациенток с миомой матки?

# не верь, не бойся — проверяй!

Засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Є. Радзинский о том, почему критическое мышление нужно каждому врачу



Главный редактор член-корр. РАН, проф. Виктор Радзинский

Чем, помимо заявленной темы, руководствуется врач, решая, на какую статью в журнале стоит обратить внимание или какое выступление на конференции обязательно нужно послушать? Ответ очевиден: авторитетом эксперта. Медицина — достаточно консервативная область знаний, и что бы мы ни говорили о достоверности доказательств, об этом становится известно чуть позже, а первый вопрос именно такой — кто автор или докладчик? В конце концов, все помнят слова Исаака Ньютона про то, как он «стоял на плечах гигантов»\*, а изречение Альберта Эйнштейна «Слепая вера в авторитеты — величайший враг истины» известно чуть меньше. (пор гениев «через века»? Не думаю... Просто и читателям, и писателям нужно помнить, что монополией на истину не обладает никто, а признание былых заслуг — плохая защита от контраргументов.

Едва ли не главный навык клинициста — критическое мышление. Непрерывное медицинское образование, которое так долго и сложно внедряется в практику отечественного здравоохранения, не означает простого «накачивания» врача новой информацией. Нужен постоянный анализ — результатов исследований, предлагаемых подходов и методов, собственной практики. Нужно понимание, что вчерашние истины могут изменяться в одночасье, а приказы, стандарты и клинические протоколы написаны не «на века». Короче говоря, нужно думать и принимать собственное решение — с полным осознанием своей ответственности.

дин из самых интересных акушерско-гинекологических конгрессов, посвящённых ранним (рокам беременности, прошёл в марте этого года в Лондоне. В числе его организаторов был замечательный израильский учёный, проф. Говард Карп (Howard Carp), автор мирового бестселлера «Привычное невынашивание. Версии и контраверсии», изданного и в России. И это тот самый случай, когда имя — само по себе повод прочитать книгу и по возможности посетить мероприятие. Гарантия честного и принципиального рассмотрения чрезвычайно сложных проблем, многие из которых не имеют сегодня однозначного решения нигде в мире.

<sup>\*</sup> Из письма Исаака Ньютона Роберту Хуку в 1675 году: «Єсли я видел дальше других, то потому, что стоял на плечах гигантов».



Одна из таких тем — исследование системы гемостаза у женщин, страдающих привычным невынашиванием. Метанализы, говорящие «за» и «против», скрупулёзно перечислены в монографии — и их оказалось примерно равное количество. Однако что же делать врачу, ведущему таких пациенток?

Во-первых, нужно знать, что диагноза «тромбофилия» в мире не существует. Во-вторых, что назначение беременным анализа уровня D-димера бессмысленно, а активности антитромбина III и АЧТВ, напротив, информативно. В-третьих (и это принципиально важно для всех акушеров-гинекологов), что терапия самыми лучшими НИЗКОМОЛЕКЦлярными гепаринами или аспирином не приводит к снижению количества тромботических осложнений. В-четвёртых, что ношение компрессионного белья и чулок, которое рекомендуют большинство докторов, не гарантирует 100% эффекта — таких доказательств на сегодня не получено.



В отношении прогестерона ситуация тоже неоднозначна: не случайно одну главу своей книги Г. Карп посвятил метаанализам, говорящим о его эффективности, другую — о её отсутствии, а третью — комментариям. Тем радостнее стали результаты исследования PRISM, опубликованные в мае этого года. Было показано пусть небольшое, но увеличение числа живорождённых детей у женщин, страдавших привычным невынашиванием, которые получали прогестерон.

Кроме того, выяснились некоторые любопытные факты. Оказалось, что применение прогестерона при первой беременности не влияет на вероятность невынашивания — может произойти так называемый «генетический сброс».

[ Применение прогестерона при первой беременности не влияет на вероятность невынашивания — может произойти «генетический сброс». Если выкидышей было два и более, то препарат начинает «работать». ]

После такого выкидыша шансы на рождение ребёнка в результате следующей беременности точно такие же, как в популящии в целом, — без всякого лечения. А вот если самопроизвольных абортов было два или больше, то микронизированный прогестерон начинает сработать»! Да, это тоже не панацея, но всё-таки аргумент в пользу его применения в такой ситуации. А вот рекомендовать его раньше, так, как большинство из нас делает сейчас, не имеет



Важный вопрос — возможность применения на ранних сроках беременности лекарств для её пролонгации. Существует две основные точки зрения. Первая — что любые назначения медикаментов беременной крайне нежелательны, поскольку любой из них может оказаться тератогеном. Вторая — что, к сожалению, у нас нет доказательной базы их эффективности (кроме прогестерона). Однако ситуация оказалась не такой простой, как мы её себе представляем.

Выяснилось, что, поскольку больше 10 лет исспедования на беременных не проводят, ожидать появления новых лекарственных средств на фармацевтическом рынке просто не приходится. Компании-производители не будут создавать препараты для этой группы пациенток, поскольку не смогут подтвердить или опровергнуть их безопасность и эффективность. Что ещё хуже, будет сокращаться и производство «старых» медикаментов — по описанным выше

[ Несмотря на возможности сонографических исследований и тестирования на ХГЧ, материнская смертность, связанная с внематочной беременностью, растёт в России и во всём мире. Пока у нас нет надёжного способа вовремя поставить правильный диагноз. ] причинам спрос на них низок. Таким образом, на клиническую практику начинают влиять сугубо производственно-экономические факторы.



Проблема проблем: раннее определение внематочной беременности. Несмотря на возможности сонографических исследований и тестирования на ХГЧ, материнская смертность, связанная с нею, растёт и в России, и во всём мире. Пока у нас нет надёжного способа вовремя поставить правильный диагноз. Кстати, на московской конференции, прошедшей всего через 2 мес после лондонской, были доложены два клинических случая (первый закончился летально, а второй был отнесён к категории near miss), на примере которых была продемонстрирована (ложность верификации этого состояния — то его путали с параовариальной кистой, то с миомой...

Пока вопрос остаётся открытым. Определённые надежды возлагают на метаболомику — тестирование на предмет наличия рано возникающих продуктов деградации, которые могут быть маркёрами внематочной беременцисти.



Тема, ставшая, к сожалению, традиционной, — обсуждение проблемы ожирения и метаболического синдрома. Постепенно взгляды медицинской общественности меняются: все начинают понимать, насколько ОПД(НЫ ЭТИ патологические состояния, в том числе во время беременности. Врачи не могут повлиять на их распространённость это цивилизационные изменения, и практически никто из пациентов не готов ограничивать свой привычный рацион и увеличивать физическую активность. «Цунами» гестационного сахарного диабета (ГСД) — прямое следствие этой ситуации.



[ При отсутствии признаков страдания плода у женщины с ГСД никакой нужды в досрочном завершении беременности нет — её можно донашивать под наблюдением акушера-гинеколога и эндокринолога. ]

Однако и здесь есть неожиданные аспекты: повышение частоты ГСД не повлияло на материнскую смертность — он не стал ни её причиной, ни детерминирующим обстоятельством. Более того, не возрос и уровень перинатальной смертности. Какие выводы можно из этого сделать?

При отсутствии признаков страдания плода у женщины с  $\Gamma C \mathcal{A}$  дополнительное акушерское пособие не требуется.

В этой ситуации никакой нужды в досрочном завершении беременности нет. Пациентка может её донашивать под наблюдением акушера-гинеколога и эндокринолога, контролируя концентрацию глюкозы и получая инсулин (если он назначен специалистом). В России дискутируется — до 40 или до 41 нед, но в мире проблемой считают перенашивание более 41 нед. Потом преиндукция.

Интересный вопрос касается возможности применения у таких беременных катетера Фолея. Конечно, этот способ широко распространён в силу своей эффективности и дешевизны. Но женщины с сахарным диабетом — это группа риска по инфекционным осложнениям (причём не только в ранние сроки, но и в поздние). В этих условиях ставить катетер Фолея можно далеко не каждой пациентке. Альтернатива — мифепристон и «Дилапан (», который хотя и дорог, но отлично расширяет цервикальный канал. И конечно, госпитализировать женщину с ГСД нужно как можно ближе к родам, а выписывать как можно раньше.



Наконец, проблемы, связанные с эндометрием. Если трубное бесплодие или ановуляция так или иначе преодолимы (в том числе с применением вспомогательных репродуктивных технологий, включая использование донорской яйцеклетки), то значительно повлиять на состояние эндометрия (особенно на прегестационном этапе) пока не удаётся. Тем не менее мы не совсем беспомощны: физиотерапевтические методы (например, использование синусоидальных модулированных токов) позволяют несколько улучшить трофику. Активный нациный поиск продолжается, и свидетельство тому резко возросшее число публикаций на тему эндометриопатий.



Закончить хотел бы мыслью, которую уже высказал в самом начале: в медицине, как ни в какой другой области, нет решений, всегда гарантирующих «правильный» результат, и нет экспертов, обладающих «сакральными» знаниями. Все мы — каждый на своём месте — заняты поиском ответов, позволяющих ещё немного приблизиться к пониманию природы человека и суметь помочь нашим пациенткам тогда, когда это необходимо. Читайте журнал Status Praesens, приезжайте на конференции, задавайте вопросы, спорьте — и думайте!

## практикум продвинутого клинициста

Пролактин и все-все-все



Ведущая рубрики: Ольга Анатольевна Раевская, канд. мед. наук, StatusPraesens [Москва]

Во многих редакциях есть рубрики «Вы нам писали», «Спрашивали — отвечаем». Отзывы врачей о журнале, разговоры с делегатами на конференциях и форумах навели нас на мысль о необходимости «печатного диалога» с читателями и на страницах SP. Действительно, в практической работе врач нередко сталкивается с вполне конкретными вопросами, ответы на которые нелегко найти в учебниках и методических пособиях. Многие рекомендации расплывчаты. Например, «повторить УЗИ через б мес...». А что ищем? И что делать, если нашли или, наоборот, не нашли?

Конечно, со временем каждый специалист находит свои срецепты». Однако есть заболевания и состояния, которые редко можно встретить даже в практике опытных акушеров-гинекологов. Мы, честно скажем, нечасто писали о таких ссекретах мастерства». Исправляемся!

ачать практикум мы решили с ответов на конкретные вопросы об одном из самых загадочных и многоликих гормонов — пролактине. Он оказывает более 80 биологических действий и имеет свыше 300 «точек приложения»<sup>1,2</sup>. Даже было выдвинуто предложение (ещё в 1968 году!) переименовать гормон в версатилин (от англ. versatile — многосторонний)<sup>3</sup>. Мы уже многое знаем о секреции пролактина, методах диагностики причин гиперпролактинемии, почти всегда можем помочь нашим пациенткам, однако до сих пор осталось и много контраверсионного. Особенно в самом сложном — КОНКРЕТНЫХ практических аспектах во всём их многообразии и даже дотошности, столь важной для продвинутого клинициста.



(колько раз необходимо определять концентрацию пролактина?

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гиперпролактинемии, разработанным группой междуна-

родных экспертов под эгидой Общества эндокринологов (Endocrine society)<sup>4</sup>, для установления диагноза гиперпролактинемии достаточно однократно определить уровень пролактина в сыворотке крови. С важной оговоркой: диагноз подтверждают при условии, что забор крови выполнен с учётом всех возможных физиологических влияний на секрещию гормона и венепункция проведена без излишнего стресса для пашиентки.

Тем не менее большинство отечественных экспертов считают необходимым как минимум увукратное определение уровня гормона, так как не всегда есть уверенность в соблюдении всех условий подготовки к исследованию. В ситуации, когда пациентка не переносит процедуру забора крови («плохие» вены, высокая тревожность, боязнь «белого халата» и пр.), можно установить кубитальный катетер и взять пробу через 15—20 мин после этой малоприятной процедуры.

Итак, несмотря на мнения зарубежных экспертов, российские акушерыгинекологи обязаны (согласно клиническим рекомендациям 2016 года) gважды направлять пациентку на исследование уровня пролактина $^{5}$ .



Можно ли по уровню пролактина предположить генез гиперпролактинемии?

Как правило, высокая концентрация пролактина характерна для опухолевого генеза гиперпролактинемии. Так, содержание гормона свыше 5000 мЕД/л ассоциировано с микропролактиномой; макропролактиному с большой долей вероятности диагностируют при уровне пролактина, превышающем 10 000 мЕд/л. Если обнаружено небольшое увеличение концентрации гормона (до 2000 мЕД/л), то скорее всего у пациентки функциональная гиперпролактинемия<sup>5</sup>.

Однако подобную корреляцию отмечают не всегда. Кроме того, выраженность клинической симптоматики также не говорит о степени повышения пролактина или генезе заболевания, поэтому ориентироваться только на лабораторные показатели нельзя!



Кто должен наблюдать пациентку с гиперпролактинемией?

Гиперпролактинемия отнесена к эноокринным заболеваниям, и МКБ-10 кодиочет её в соответствующем разделе — Е22.1. Однако поводом для обращения чаще выступают гинекологические жалобы: нарушения менструального цикла, бесплодие, привычное невынашивание, эндометриоз. Это и определяет ПЦТЬ Па-**ЦИЕНТКИ** — в первую очередь она придёт к акушеру-гинекологу. Приказ 572н допускает ведение женщин с повышением уровня пролактина и назначение им терапии агонистами дофамина<sup>8</sup>. Наблюдение и лечение пациенток с макропролактиномами — удел эндокринологов. Однако диагноз им могут ставить (и нередко ставят!) именно акушеры-гинекологи.



Диагностические «ловушки» при лабораторной диагностике пролактина: почему наблюдают несоответствие клинической картины и данных анализов?

Например, клиническая картина позволяет заподозрить гиперпролактинемию, но по лабораторным данным изменений не выявлено.

В рутинной практике врач может столкнуться с расхождением клинической картины и результатов лабораторных анализов, когда ожидаемый уровень пролактина не соответствует симптоматике.

Существует два возможных объяснения подобным нестыковкам: нормопролактинемическая галакторея и Hook-эффект (ложноотрицательное определение уровня пролактина).

Hook-эффект (англ. эффект крюка) лабораторный феномен, при котором определяемая концентрация пролактина нормальна или чуть повышена при очень высоких истинных значениях, то есть на самом деле уровень гормона очень сильно повышен, а лаборатория выдаёт «норму». Механизм этого «глюка» лабораторной методики основан на принципе ИФА (в наборах реагентов, основанных на «сэндвич»-принципе анализа): при чрезмерной концентрации исследуемого вещества существует обратная зависимость величины оптической плотности от содержания этого вещества<sup>9</sup>, то есть молекул пролактина настолько много, что их количество превышает оптимально допустимую концентрацию для максимальной реакции с антигеном. Поэтому происходит частичное или полное ингибирование иммунологической реакции.

Большинство современных тестсистем позволяет избежать Hookэффекта даже при концентрации пролактина до 10 000 мЕд/л. Однако игнорирование или незнание подобных особенностей лабораторного анализа может привести к гиподиагностике пролактином и ошибочному выводу о гормонально неактивной опухоли гипофиза (инциденталоме).

Об этом феномене необходимо помнить при больших опухолях и выражен-

ной клинической симптоматике гиперпролактинемии на фоне «нормального» содержания пролактина в крови. Для исключения Ноок-эффекта необходимо 100-кратно разводить образец, в котором определяют гормон<sup>9</sup>.

У некоторых женшин абсолютное содержание пролактина в крови действительно нормально при наличии клинической симптоматики — выделений из сосков. В этой ситуации говорят о нормопролактинемической галакторее. Врачу надлежит тщательно (обрать анамнез, исключить приём препаратов, снижающих синтез дофамина в гипоталамусе или блокирующих дофаминовые рецепторы, стимуляцию молочных желёз, дуктэктазию. Пациентке рекомендуют УЗИ; отделяемое из сосков направляют на цитологическое исследование ОЛЯ ИСКЛЮчения онкологических процессов. Часто сецернирующие протоки сопутствуют банальной мастопатии, никоим образом не связанной с гиперпролактинемией.



Клиническая картина не похожа на гиперпролактинемию, а лабораторно уровень гормона повышен. Почему?

В подобной ситуации в первую очередь необходимо исключить беременность. При регулярном менструальном цикле стресс, физические нагрузки, приём белковой пищи, гипогликемия, стимуляция молочных желёз и в особенности сосков также сопряжены с ростом содержания пролактина в крови. Следует уточнить у пациентки, не был ли анализ сдан в позднюю фолликулярную или лютеиновую фазу, поскольку известно, что концентрация пролактина увеличивается вместе с уровнем ЛГ.

Исключив перечисленные выше причины и приём пролактинстимулирующих препаратов (см. далее), целесообразно определить молекулярную гетерогенность пролактина. У большинства пациенток до 90% гормона представлено мономерными молекулами (низкомолекулярный пролактин). Однако у части женщин преобладает высокомолекулярная фракция — так называемый макропролактин.

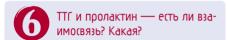
Макропролактин слабо связывается с рецепторами («клинически молчащая» гиперпролактинемия), однако ему присуща хорошая иммунореактив-

#### Правила подготовки

Учитывая физиологические факторы стимуляции секреции пролактина, акушергинеколог должен объяснить пациентке правила подготовки к гормональному исследованию<sup>4,7</sup>.

- Убедиться в отсутствии беременности (сделать тест с отрицательным результатом в случае задержки менструального цикла более 2 нед или аменореи).
- Выполнять исследование в раннюю фолликулиновую фазу (до 7-го дня при 28—30-дневном цикле, оптимально — на 2—3-й день) при сохранном ритме менструаций.
- Не голодать накануне, но прийти натощак.
- Не иметь полового контакта прошедшей ночью или утром.
- Не посещать фитнес накануне вечером или утром.
- Не пальпировать себе грудь, не посещать гинеколога или маммолога перед взятием крови.
- Не курить утром.

ность (эта изоформа хорошо «ловится» при ИФА). Если при исследовании фракций установлено, что уровень био-активного низкомолекулярного гормона нормальный, а общее содержание повышено за счёт более крупной и физиологически неактивной формы, то это — особенность функционирования эндокринной системы женщины, не требующая лечения.

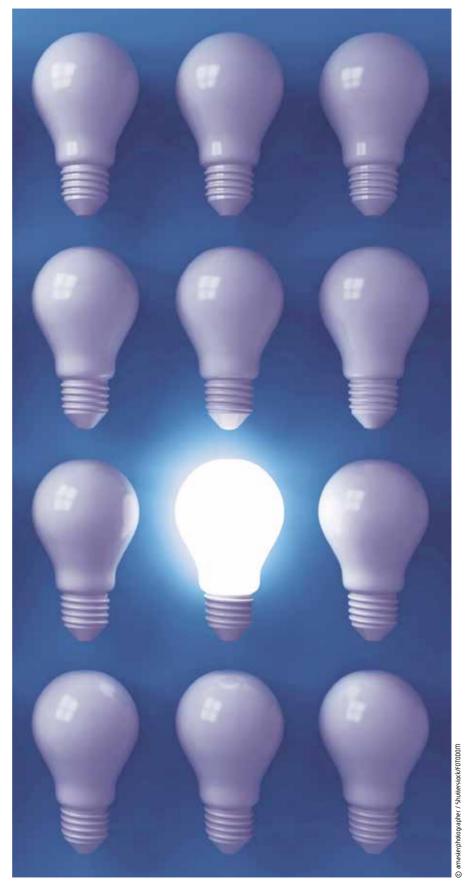


Как правило, эндокринологи не интересуются концентрацией пролактина при подозрении на дисфункцию щитовидной железы. Для диагностики ипотиреоза врач использует простые тесты: определение концентрации ТТГ и гормонов щитовидной железы. Этого достаточно для назначения заместительной терапии, но явно мало для думающего клинициста.

Акушер-гинеколог (вопреки эндокринологической практике), обнаружив гиперпролактинемию, обязательно должен направить пациентку на исследование активности ТТГ для исключения первичного гипотиреоза<sup>5</sup>. Анализ необходим, даже если обнаружены изменения гипофиза, похожие на опухоль, и, казалось бы, диагноз микропролактиномы не вызывает сомнений.

Редкая, но далеко не единичная ситуация, когда пациентка обращается к гинекологу по поводу аменореи, у неё диагностируют значимую гиперпролактинемию и изменения гипофиза, описанные как опухоль. Позже оказывается, что уровень ТТГ крайне высокий и что на самом деле речь идёт о (имптоматической гиперпролактинемии на фоне декомпенсированного гипотиреоза с гиперплазией тиреотрофов. Кроме нарушений менструального цикла — никаких признаков гипотиреоза нет! Вот так.

Почему это происходит? Дефицит гормонов щитовидной железы по принципу обратной отрицательной связи стимулирует секрецию тиреотропинрилизинг-гормона (ТРГ) в гипоталамусе, который в свою очередь повышает выработку ТТГ. Однако в высоких концентрациях ТРГ может стимулировать и секрецию пролактина, поэтому примерно у 30—35% пациенток (каждой



третьей!) с гипотиреозом отмечают и симптоматическую гиперпролактинемию. В подобных ситуациях пациентку ведёт эндокринолог, подбирая адекватную заместительную терапию аналогами тироксина. На фоне нормализации функций щитовидной железы секреция пролактина восстанавливается без дополнительного лечения.



Связано ли повышение пролактина с приёмом препаратов?

Известно много лекарственных средств, которые могут обладать пролактинстимулирующим действием. Это нейролептики, КОК, противорвотные препараты, антагонисты гистаминовых На-рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, эстрогены и др. Однако не всегда их приём служит пусковым механизмом гиперпролактинемии. Для выяснения причины повышения активности гормона эксперты Американского общества эндокринологов<sup>5</sup> рекомендуют отменить предположительно «виновный» препарат на 3 оня и повторно обследовать пациентку. Если лекарственное средство не может быть отменено или гиперпролактинемия не связана с началом приёма препарата, необходимо выполнить МРТ гипофиза.

Если пациентка принимает антипсихотики, междисциплинарный консенсус по ведению ятрогенной гиперпролактинемии (Испания, 2017) рекомендует определять уровень пролактина у всех больных, получающих эти препараты<sup>10</sup>. При бессимптомной гиперпролактинемии или лёгкой симптоматике рекомендуют динамическое наблюдение. При выраженных клинических проявлениях решение принимают совместно с психиатром. У врачей есть пять терапевтических стратегий.

• (нижение дозы антипсихотика — наиболее простой подход, но он ассоциирован с риском обострения психического заболевания.

- Замена препарата с высоким риском гиперпролактинемии на препарат с низким риском (арипипразол, кветиапин, оланзапин, зипрасидон); корректировку схем лечения нужно проводить с осторожностью, поскольку велик риск резкого обострения психоза<sup>11</sup>.
- Добавление арипипразола рассматривают как более безопасный подход, хотя применение комбинации антипсихотиков может повысить риск иных нежелательных явлений.
- основного заболевания.



Что делать при непереносимости дофаминомиметиков?

Назначение агонистов дофамина рекомендовано в качестве метода выбора при ведении пациенток с гиперпролактинемией, в том числе опухолевого генеза<sup>5</sup>. Как правило, такая терапия не имеет серьёзных побочных эффектов 12-14. Однако у небольшой доли пациентов (3% при приёме каберголина и 12% — бромокриптина<sup>12</sup>) нежелательные явления всё же возникают и порой бывают настолько выраженными, что вынуждают прекратить медикаментозное лечение. Наиболее частыми причинами непереносимости препаратов служат сильная и непроходящая головная боль, тошнота, рвота, диарея, колики, выраженная гипотензия, повышенная утомляемость, депрессия и бессонница $^{12}$ .

Наибольшую сложность представляет ведение пациенток с макропролактиномами. Здесь также предпочтительна консервативная терапия (препарат выбора — каберголин, «Достинекс»), однако у 10—20% пациенток лечение не производит желаемого эффекта на объём новообразования и уровень про-

[ Нарушения менструального цикла могут быть единственным признаком гипотиреоза. У 3Ф—35% пациенток с гипофункцией щитовидной железы наблюдают симптоматическую гиперпролактинемию.]

лактина<sup>12</sup>. Женщинам с резистентными и частично резистентными пролактиномами рекомендуют увеличить дозу дофаминомиметика до максимально переносимой<sup>5</sup>. При непереносимости бромокриптина его заменяют на каберголин или другой агонист дофамина.

Тем не менее врачу необходимо учитывать, что пациентам, получающим высокие начальные дозы агонистов (более 2 мг/нед) или стандартные дозы при длительности терапии свыше 5 лет, рекомендовано проведение эхокаромографии для исключения изменений клапанного аппарата сердца (фиброза). Ещё более редкое, но опасное осложнение терапии дофаминомиметиками, требующее её отмены, — подтекание цереброспинальной жидкости в полость носа из-за уменьшения размеров опухоли<sup>13</sup>.

Во всех перечисленных случаях основной альтернативой приёму препаратов служит хирургическое удаление пролактиномы. При невозможности оперативного вмешательства или его неэффективности прибегают к лучевой терапии 12–14.



Что делать при наступлении беременности на фоне приёма каберголина?

Если на фоне приёма препарата «Достинекс» наступило зачатие, беременность можно пролонгировать, поскольку каберголин не обладает абортивным или тератогенным действием. Однако целесообразно рассмотреть вопрос об отмене медикаментозной терапии<sup>4</sup>.



Редакция журнала искренне надеется, что новая рубрика будет вам полезна. Присылайте вопросы по электронной почте на адрес пишущей редакции red@ praesens.ru или ведущему рубрики Ольге Анатольевне Раевской го@praesens.ru с пометкой «Лайфхаки». Мы постараемся максимально чётко отвечать на ваши вопросы и разбирать сложные клинические ситуации.

Библиографию см. на с. 96—102.

## мозговой штурм

Микробиота беременной и формирование мозга ребёнка





Авторы: Юлия Альбертовна Бриль, Сергей Александрович Дьяконов, канд. мед. наук, StatusPraesens (Москва)

В публикациях редакции SP уже писали о том, что дефицит железа, особенно внутриутробно и в первые 2 года постнатального развития, может негативно сказываться на интеллекте ребёнка, включая отдалённые периоды жизни\*. Сегодня стал известен ещё один фактор, влияющий на функционирование головного мозга. И это, как ни парадоксально, кишечная микрофлора: получены данные, что микробиом ЖКТ участвует в кишечно-мозговой «коммуникации» и даже может управлять поведением и повышать риск некоторых психических заболеваний.

Казалось бы, это не акушерская проблема. Однако периоды внутриутробного и раннего постнатального развития представляют собой критический этап формирования микрофлоры и нервной системы, поэтому «микробиотическое благополучие» беременной особенно важно для обеспечения правильной работы ЦНС ребёнка.

разу следует оговориться, что тема двунаправленной связи кишечного микробиоценоза и ЦНС довольно молодая, объём исследований пока невелик. Тем не менее имеющиеся результаты всё же позволяют сделать некоторые выводы. Основополагающие из них представлены ниже.

- Микробиом организма активно участвует в физиологических процессах в головном мозге, уже известны иммунный, нервный, эндокринный пути воздействия.
- Кишечная микрофлора может влиять на риск некоторых психических расстройств в течение жизни.
- Формирование микробиома новорождённого зависит от ряда управляемых факторов, ключевой из которых — состав микрофлоры матери.

Таким образом, бережное отношение к становлению микробиоценоза ребёнка — монетка в копилку здоровья нервной системы.

#### Три пути влияния

О том, что головной мозг регулирует работу кишечника, известно давно, однако о  $\mbox{\rm QBUHaпpaвленном}$  характере этих взаимоотношений заговорили лишь в последние годы $^{2-6}$ .

Так, в соответствии с современными представлениями существует так называемая ось «кишечник—головной мозг», компонентами которой служат собственно микробиота, иммунная и вегетативная нервная системы, а также гипоталамогипофизарно-надпочечниковое звено<sup>7</sup>. Благодаря взаимодействию этих составляющих мозг влияет на моторную, сенсорную и секреторную функцию ЖКТ, а импульсы пищеварительного тракта поступают в наш «головной центр управления» <sup>8,9</sup>.

Итак, коммуникация между кишечником и мозгом происходит по трём связанным между собой путям — иммунному, нервному и эндокринному\*\*<sup>1,10</sup>.

Механизм иммунного пути заключается в том, что кишечные бактерии способны индуцировать воспалительную реакцию, которая затем с помощью цитокинов «транслируется» в головной мозг<sup>1,11</sup>. Например, в 2012 году коллеги из Швеции, проследившие зависимость уровня цитокиновых профилей от микробной колонизации кишечника у детей 2 лет, установили, что обсеменённость Staphylococcus aureus была ассоциирована с повышенным содержанием  $IVOH-\gamma$ , IVA-10,  $IVA-4^{12}$ . Для Lactobacillus эта тенденция была обратной.

Сведения о воспалительной реакции поступают в головной мозг и по нейронному пути<sup>1</sup>. Он пролегает через блуждающий нерв, управляющий функционированием и обеспечивающий иннервацию многих внутренних органов. Установлено, что кишечные бактерии и провоспалительные цитокины способны активировать чувствительные окон-

<sup>\*</sup> Железодефицит и головной мозг: о чём необходимо знать гинекологу? Влияние железодефицитных состояний на здоровье и когнитивные функции в различные периоды жизни: Информационный бюллетень / Я.Я. Оразмурадов, И.М. Ордиянц, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2ф17. 24 с.

<sup>\*\*</sup> Исследователи активно развивают нейроиммуноэндокринологическое направление и в акушерстве, и в гинекологии. Например, механизм влияния стресса на неблагоприятный исход беременности объясняют взаимодействием между глюкокортикоидами, прогестероном, пролактином и иммунной системой³. Некоторые исследователи даже рассматривают инициацию родовой деятельности как результат взаимодействия вегетативной нервной, эндокринной и иммунной систем³.

чания блуждающего нерва и передавать импульсы в головной мозг.

Ещё один путь коммуникации между кишечником и головным мозгом — эндокринный<sup>1</sup>. ЖКТ обладает собственной диффузной системой внутренней секреции APUD\*, которая обеспечивает оптимальное пищеварение и трофику и, вероятно, принимает участие в регуляции метаболизма и реализации защитных реакций организма<sup>15</sup>. Интестинальная микрофлора активно взаимодействует с APUD-клетками, влияя на физиологические процессы<sup>16</sup>.

Есть данные, что кишечная микрофлора посредством синтеза провоспалительных цитокинов оказывает влияние на ЦНС через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, в частности за счёт изменения выработки кортизола<sup>1</sup>. При этом последний обладает способностью «закольцовывать» патологическую реакцию: повышение проницаемости кишечной стенки для бактерий стимулирует развитие системного воспалительного ответа и приводит к уменьшению разнообразия кишечной микрофлоры (особенно Lactobacillus)<sup>1</sup>.

Итак, с учётом накопленных на сегодняшний день научных данных ясно, что головной моэг и микрофлора кишечника взаимодействуют. И самое важное, что эта связь двунаправленна: не только «помехи» со стороны ЦНС (в виде стресса) могут нарушать функцию ЖКТ, но и изменение микробиоценоза кишечника может иметь неблагоприятные последствия для работы головного моэга.

#### Чем грозен кишечный дисбиоз?

Исследования по изучению последствий дисбиоза кишечника для работы головного мозга весьма немногочисленны; авторы указывают на необходимость наращивания доказательной базы. Заслуживает внимания систематический обзор французских коллег (2015)<sup>17</sup>,

\* APUD (от англ. amine precursor uptake and decarboxylation) — поглощение аминокислот—предшественников аминов и их декарбоксилирование, что отражает последовательность метаболических процессов при производстве биогенных аминов и пептидных гормонов.

в котором были обобщены данные о связи нарушений микробиома ЖКТ и психического здоровья. Авторы выявили несколько возможных ассоциаций.

Потенциальные последствия нарушенной микрофлоры кишечника включают расстройства аутистического спектра (нарушение социального взаимодействия, поведения), повышение склонности к шизофрении и биполярному расстройству, тревожность и лабильность настроения <sup>17</sup>. Косвенным доказательством влияния кишечного микробиоценоза на частоту развития вышеуказанных состояний служат

Один из важных элементов, позволяющих снизить риски для здоровья матери и плода, — применение пробиотиков  $^{22}$ . Впрочем, исследования их применения при беременности не столь многочисленны — в первую очередь они посвящены оценке вероятности преждевременных родов при инфекционных осложнениях, гестационного сахарного диабета и преэклампсии  $^{23,24}$ . Обычно доминирующие во влагалище L. crispatus, L. gasseri, L. jensenii и L. iners пока не очень распространены в качестве средств для перорального применения.

[Потенциальные последствия нарушенной микрофлоры кишечника включают расстройства аутистического спектра, повышение склонности к шизофрении и биполярному расстройству, лабильность настроения.]

итоги ряда работ, демонстрирующих положительный эффект восстановления нормобиоценоза ЖКТ на психику<sup>18</sup>. В настоящее время наиболее изучены пробиотики — препараты живых микроорганизмов преимущественно человеческого происхождения, чаще лакто- и бифидобактерии.

В целом, как резюмируют авторы обзора, исследования по изучению вклада микробиоты в развитие нарушений психики находятся на самом раннем этапе: пока проведено мало работ с участием людей. Тем не менее эта область науки чрезвычайно многообещающа, поскольку может открыть перспективы профилактики и коррекции психических расстройств через воздействие на кишечную микрофлору<sup>17</sup>.

#### Что можно уже сейчас?

Бережное отношение к микробиоценозу ребёнка начинается с минимального вмешательства в состав полезных микроорганизмов и комменсалов беременной. Критический период формирования микробиома, как, впрочем, и нервной системы, — первые 1000 дней онтогенеза. Именно в это время целый ряд управляемых факторов может влиять на становление микрофлоры<sup>19–22</sup>.

Ешё в 1991 году было установлено, что большинство эффектов пробиотиков «штаммоспецифичны» и их не следует экстраполировать на представителей того же рода и даже вида<sup>25</sup>. Поэтому важно, что в настоящее время учёные рассматривают комбинацию штаммов L. rhamnosus GR-1 и L. reuteri RC-14 как безопасную для применения в период беременности<sup>26</sup>. При этом перорально поступающие молочнокислые палочки сначала проходят через весь кишечник (где также оказывают лечебно-профилактический эффект), а только затем поступают к месту основного действия в вагинальной среде $^{27-29}$ .

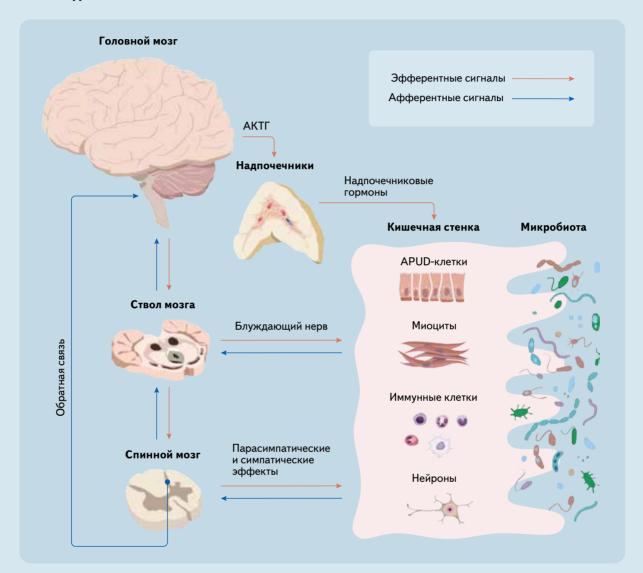
Чаще всего направленные на восстановление нормальной микрофлоры влагалища средства, и в частности пробиотики, применяют в качестве второго этапа терапии. Первый этап — противомикробное лечение — избавляет беременную не только от «нежелательных» бактерий, но и от полезной микрофлоры, вслед за чем «обеззараженную территорию» заселяют главным образом условно-патогенные микроорганизмы<sup>30</sup>. Как результат, в родах повышается риск колонизации ребёнка «неправильными» бактериями.

Этот риск ассоциирован и со (пособом родоразрешения. Получены данные,

#### ТЕСНЫЕ СВЯЗИ



#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КИШЕЧНИКА\*



АКТГ — адренокортикотропный гормон

**APUD** (от англ. amine precursor uptake and decarboxylation) — поглощение аминокислот—предшественников аминов и их декарбоксилирование, что отражает последовательность метаболических процессов при производстве биогенных аминов и пептидных гормонов

вывод:

Головной мозг и микробиота кишечника влияют друг на друга через нейроиммуноэндокринные механизмы. Именно поэтому головной мозг может быть причиной проблем в ЖКТ, а микроорганизмы — нарушить работу мозга вплоть до психических расстройств.

<sup>\*</sup> Al Omran Y., Aziz Q. The brain-gut axis in health and disease // Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease / Eds. M. Lyte, J.F. Cryan. New York: Springer, 2014. P. 135–153. [PMID: 24997032]

что у рождённых через естественные родовые пити кишечная микрофлора похожа на материнскую вагинальную и интестинальную микробиоту, тогда как у появившихся на свет посредством кесарева сечения она представлена преимущественно микроорганизмами кожи<sup>1,31</sup>. В первом случае у младенца доминируют Lactobacillus, Prevotella, Sneathia, в течение нескольких месяцев регистрируют рост Bifidobacterium и Bacteroides. Во втором преобладают Staphylococcus, Corunebacteria u Propionibacterium при сниженном количестве Bifidobacteria, Bacteroides, отмечают меньшее бактериальное разнообразие<sup>31</sup>.

зультаты тайваньского рандомизированного контролируемого исследования (110 пациенток): изолированная монотерапия с помощью комбинации штаммов *L. rhamnosus* GR-1 и *L. reuteri* RC-14 на сроке 35—37 нед гестации весьма эффективна в снижении колонизации влагалища СГВ к моменту родов<sup>33</sup>.

Для восстановления вагинального микробиома можно использовать пероральный пробиотик «Вагилак», содержащий пробиотические штаммы лактобактерий Lactobacillus rhamnosus GR-1 и Lactobacillus reuteri RC-14, которые сохраняют эффективность при прохождении по ЖКТ за счёт безжелатиновой

[ Poct Bifidobacterium и Bacteroides в кишечнике новорождённого стимулирует именно грудное молоко: содержащиеся в нём олигосахариды поступают в кишечник ребёнка, где выступают в роли пребиотика.]

Полагают, что это различие в микробных сообществах может иметь сеоьёзные последствия, поскольку Віfidobacterium и Lactobacillus относят к «защитным» бактериям, тогда как некоторые виды Staphylococcus и Clostridium, напротив, имеют патогенный потенциал<sup>1</sup>. Всё это — весомый довод в пользу родоразрешения естественным путём (если, конечно, позволяют обстоятельства!). Наряду с этим принципиально важен нормальный микробиом влагалища беременной, в связи с чем следует указать на весьма распространённую в клинической практике ошибку — лечение сопровождающихся выделениями из половых путей заболеваний с использованием одних только антимикробных средств, ИСКЛЮЧАЯ ВТОрой этап терапии, направленный на восстановление нормальной микрофлоры.

Само по себе воздействие антибактериальных препаратов, безусловно, ещё один фактор, влияющий на становление микроэкосистемы кишечника. Получены данные, что новорождённые, чьи матери до родов получали ампициллин для лечения инфекции, вызванной стрептококком группы В (СГВ), в возрасте 7 дней имели значимо сниженные уровни Bifidobacterium в кишечнике<sup>32</sup>. В связи с этим интересно привести ре-

капсулы. При попадании в желудок, где  $\rho$ H в норме составляет всего 1,4-2, оболочка растворяется с образованием на поверхности таблетки желеобразного слоя, благодаря которому лактобациллы сохраняют жизнеспособность. В двенадцатиперстной кишке при рН около 6,5 защитный слой исчезает, и полезные бактерии обеспечивают единовременное улучшение микрофлоры кишечника и влагалища. Приём средства per os позволяет использовать его при истмикоцервикальной недостаточности, низкой плацентации и других осложнениях беременности, когда применение per vagiпат противопоказано.

Включение пробиотиков в комплекс реабилитационных мероприятий после терапии вагинита, бактериального вагиноза или кандидозного вульвовагинита у беременных позволяет восстановить нарушенный болезнью и лечением биоценоз влагалища, уменьшив степень колонизации родовых путей условно-патогенными бактериями<sup>34</sup>. Пероральные препараты можно начинать использовать параллельно с антибактериальными средствами (пауза между приёмом не должна быть менее 3 ч). При этом выбооу антибиотика следует уделить особое внимание, чтобы уменьшить риск гибели благоприятных штаммов<sup>35</sup>.

Ещё один важный фактор, определяющий микробиоценоз новорождённого, — тип вскармливания. Установлено, что пои коомлении гоулью в кишечнике новорождённого преобладают преимущественно Bifidobacterium и Bacteroides<sup>36</sup>. Сто́ит отметить, что рост этих бактерий стимулирует именно материнское молоко: содержащиеся в нём олигосахариды из-за дефицита у младенца расщепляющих их ферментов поступают в кишечник, где выступают в роли пребиотика<sup>37</sup>. В то же время у детей, получающих искусственную смесь, отмечают более многоликое микробное представительство в кишечнике: наряду с бифидобактериями там доминируют Staphylococcus, Streptococcus и Clostridium<sup>1</sup>.

Подводя итог вышесказанному: для становления нормального микробиоценоза ребёнка важны предпочтение естественного родоразрешения кесареву сечению (выполнение последнего только по показаниям), развитие культуры грудного вскармливания (обучение, объяснение пользы) и строго обоснованное назначение антибиотиков с проведением второго этапа — восстановления микрофлоры. Вполне вероятно, что эти меры — залог не только формирования здорового микробиома кишечника, но и успешного неврологического программирования.



Многие аспекты применения пробиотиков и пребиотиков ещё не исследованы, и делать окончательные выводы о возможности влияния на КОГНИТИВНЫЕ и поведенческие функции ребёнка посредством коррекции биоценоза преждевременно. Оптимальные дозы и типы штаммов, продолжительность терапевтического вмешательства — всё это станет предметом будущих научных работ. Тем не менее не вызывает сомнений, что беременность и тем более роды должны происходить на фоне нормальных составов микрофлоры биотопов матери. Уже сейчас известны условия, положительно влияющие на становление здорового микробиоценоза, и существуют способные помочь в этом средства. ТР

Библиографию см. на с. 96-102.



## «бозоны хиггса» цервикальной неоплазии

ВПЧ или протоонкогены: что первично в этиопатогенезе РШМ?





Авторы: Юлия Альбертовна Бриль, SłałusPraesens; Ольга Анатольевна Раевская, канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Москва)

(уществуют ли ВПЧ-негативные цервикальные карциномы? ( конца 199ф-х годов их считают крайне редкими. После сообщения, что только в 93% образцов рака шейки матки (РШМ) был обнаружен ВПЧ, специалисты-патоморфологи повторно проанализировали негативные материалы<sup>3</sup>. В 69% из них была выявлена ДНК вируса, при этом качество 38% было признано неудовлетворительным. Только два из оставшихся 3Ч адекватных образцов оказались действительно ВПЧ-отрицательными. Подсчитав результаты, объединив их с ранее полученными и исключив материал низкого качества, специалисты заключили, что всемирная распространённость ВПЧ при РШМ составляет 99,7%<sup>3</sup>, а ВПЧ-негативная карцинома крайне редка.

Однако ещё до этого учёные высказывали сомнения о самостоятельной роли ВПЧ в инициации РШМ², а в настоящее время широко распространена идея, что персистирующая папилломавирусная инфекция (ПВИ) хотя и необходимый, но недостаточный фактор цервикального канцерогенеза³. В будущем, возможно, сама этиологическая значимость ВПЧ вновь будет переосмысленач.

ризнание ВПЧ в качестве основного причинного фактора РШМ стало настоящим прорывом в исследованиях рака за последние три десятилетия. В 1990-х годах на основании результатов

эпидемиологических наблюдений эксперты пришли к выводу, что персистенция высокоонкогенных типов ВПЧ — необходимое условие для злокачественной трансформации шейки матки<sup>5,6</sup>.

Однако большинство ПВИ инициируют незначительные цитологические отклонения или не вызывают их вовсе. Лишь немногие случаи заоажения ВПЧ оканчиваются РШМ: так, вероятность этого заболевания в течение жизни составляет 0.68%<sup>7</sup>. Конечно, в абсолютных цифрах эти «немногие случаи» выглядят устрашающе: согласно отчёту Информационного центра по ВПЧ\*, ежегодно почти 570 тыс. пациенток узнают о диагнозе РШМ, а 311 тыс. умирают $^8$ . В целом же цервикальный рак занимает 4-е место среди злокачественных новообразований у женщин и по заболеваемости, и по смертности<sup>9</sup>.

#### Характер — нестойкий!

Все папилломавирусы человека включены в большое семейство, состоящее из пяти родов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$  и  $\nu$ ), 48 видов и более 200 типов<sup>10</sup>. Их подразделяют на три группы в зависимости от риска элокачественного перерождения в зоне поражения<sup>11</sup>:

- высокоонкогенные типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68;
- промежуточные (или типы возможно высокого онкогенного риска) типы 5, 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 и 97;
- низкоонкогенные типы 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 и 81.

Так, ВПЧ с низким онкогенным потенциалом (например, 6-го и 11-го типов) этиологически связаны с доброкачественными бородавками. Вирусы типов 16, 18, 31, 33 и другие ассоциированы с интраэпителиальными неоплазиями, которые могут подвергаться элокачественному перерождению, причём первые два типа ответственны за 70% онкопроцессов в шейке матки<sup>12</sup>. Установлен вклад ВПЧ в развитие элокачественных новообразований орофарингеальной локализации, распространённость которых в мире растёт<sup>13</sup>.

ВПЧ — это небольшой двухцепочечный ДНК-вирус, геном которого содержит ранние (E1, E2, E3, E4, E5, E6 и E7) и поздние (L1 и L2) гены. Два из них (E6 и E7) участвуют в инактивации опухолевых супрессоров хозяина ( $\rho53$  и  $\rho RB$  соответственно) и тем самым способствуют прогрессии неоплазии, то

есть представляют собой полноценные ОНКОГЕНЫ<sup>14</sup>, остальные же обеспечивают репликацию вируса и персистирование инфекции.

## Один цикл из жизни

B жизненном цикле вируса выделяют пять фаз $^{15}$ .

- 1. Преодоление слизистого барьера с дальнейшим поражением базальных клеток цервикального эпителия.
- 2. Поддержание генома вируса с экспрессией ранних белков (Е1 и Е2) и сохранением небольшого количества копий (10—200 копий на клетку).
- 3. Пролиферация с экспрессией других ранних белков, в том числе Е6 и Е7, стимулирующих клеточный цикл в тканях хозяина.
- 4. Амплификация вирус активно воспроизводит геном. Эта стадия проходит в терминально дифференцирующемся поверхностном слое, который обречён на слущивание и не подлежит строгому иммунному надзору<sup>16</sup>.

вероятность персистирования инфекции. Предполагают, например, что канцерогены сигаретного дыма повышают вирусную нагрузку и вероятность раковой трансформации эпителиальных клеток, инфицированных  $B\Pi Y^{18-21}$ .

Первую линию защиты от ПВИ образует воожоённый имминитет<sup>22</sup>. В ноомальных условиях он удаляет ВПЧ из ооганизма: в ответ на пооникновение вирусов с ними взаимодействуют образраспознающие рецепторы клеток хозяина (главным образом toll-подобные — TLR2 и TLR4, наиболее изученные пои ВПЧ). Распознавание паттерна патогена запускает серию КИНаЗНЫХ Ка-(Кадов, что в конечном итоге способствует экспрессии интерферонов типа I (IFNlphaи ІГПВ) и цитокинов — ключевых молекул противовирусного иммунного ответа $^{23}$ . При ряде патологических состояний ВПЧ ускользает от «надзора», что сопровождается задержкой вируса в организме<sup>22</sup>.

Вполне вероятно, что одной лишь персистенции ВПЧ недостаточно для злокачественной трансформации эпителия шейки матки — распространённость вируса в популяции многократно

[ Большинство эпизодов ПВИ — преходящие: у бф% заразившихся ВПЧ регрессирует спонтанно в течение 1 года, у 9ф% — в течение 2 лет. Однако примерно у 1ф% пациенток вирус сохраняется годами.]

5. Синтез вирусных частиц с экспрессией поздних вирусных белков L1 и L2; после слущивания вирус выходит из клеток, что обеспечивает реинфекцию.

Большинство эпизодов ПВИ — преходящие: у 60% заразившихся ВПЧ регрессирует спонтанно в течение 1 года, у 90% — в течение 2 лет<sup>17</sup>. Однако примерно у 10% пациенток вирус сохраняется годами. Его естественной самоэлиминации могут препятствовать генетические особенности и факторы образа жизни (в том числе курение, злоупотребление алкоголем), повышающие

превышает частоту РШМ. Учёные предполагают, что для цервикального канцерогенеза необходимы также генетические и эпигенетические изменения. В частности, американские специалисты провели ряд клинических наблюдений, экспериментов in vitro и in vivo и, возможно, нашли «кончик нити», потянув за которую удастся распутать весь клубок механизмов развития РШМ<sup>4</sup>. Однако, прежде чем перейти к открытиям исследователей из США, нелишне упомянуть об основах регуляции роста органов и тканей в организме.

<sup>\*</sup> Информационный центр по ВПЧ (HPV information centre, Барселона, Испания) создан под эгидой ВОЗ и функционирует при финансовой поддержке Європейской комиссии. Он собирает информацию по инфицированности ВПЧ, заболеваемости раком различных локализаций, смертности от онкологических заболеваний, состоянии скрининга и вакцинации на территории всех государств мира.

#### Тропой гиппопотама

Как орган «понимает», что после достижения определённой величины ему необходимо приостановить дальнейший рост, и как регулируется это «тайное знание»? Эксперименты на мухе-дрозофиле позволили получить первые ответы на эти важные вопросы. В дальнейшем было доказано, что «осознанное» увеличение размеров характерно и для млекопитающих.

Биологи обнаружили (игнальный путь, который модулирует пролиферацию клеток и апоптоз и в конечном итоге «отвечает» за величину органов, и назвали его «путём гиппопотама» (Нірро раthway) «в честь» одного из ключевых сигнальных компонентов — протеинкиназы Нірро. Мутации в кодирующем её гене обусловливают чрезмерное разрастание тканей и формирование фенотипа «бегемотного» размера<sup>24</sup>. Путь Нірро представляет собой цепь механизмов опухолевой супрессии, а генетические сбои в его звеньях опосредуют избыточ-

ный клеточный рост и злокачественную трансформацию.

Многие из генов, участвующих в сигнальном пути Ніооо, колиоуют белки-онкосипрессоры (FAT1, FAT2, FAT3, FAT4; Nf2; Mst1, 2; Sav1; LATS1. LATS2: MOB1a. MOB1b). другие же, напротив, в случае гиперактивации поддерживают онкогенез (YAP, Yki, TAZ). Так, экспрессия YAP повышена при некоторых видах рака у человека, включая злокачественные новообразования молочной железы, толстой кишки, печени, простаты<sup>4,25</sup>. Этот протоонкоген ингибирует так называемое контактное торможение фундаментальное свойство контроля роста нормальных клеток in vitro и in vivo, при котором пролиферация прекращается после того, как клетки достигают слияния (в культуре) или занимают максимально доступное пространство внутои тела и касаются доуг доуга. Это свойство утрачено в раковых клетках, что служит одним из объяснений их бесконтрольного размножения.

Может ли сигнальный путь Нірро, и в особенности его эффектор\* ҮАР,

играть роль в канцерогенезе шейки матки? В 2015 году стало известно, что YAP взаимодействует с онкопротеином Е6 ВПЧ 16-го типа, а в дальнейшем управляет инициацией и прогрессированием РШМ<sup>26</sup>. В 2017 году опубликованы результаты исследовательской программы «Атлас генома рака» (The Cancer genome atlas; TCGA). Эксперты получили наиболее полный «генетический код» РШМ и подтвердили ведущую роль пути Нірро и протоонкогена YAP в цервикальном канцерогенезе<sup>27</sup>.

#### ВПЧ не так уж и важен?

Сотрудники Центра репродуктивной биологии им. Винсента Массачусетской больницы общего профиля (Бостон, США) и медицинского центра университета Небраски (Омаха, США) провели ряд наблюдений, результаты которых были опубликованы в марте 2019 года в журнале Cell Reports. Исследователи заявили следующее.

- ВПЧ не обязателен для элокачественной трансформации цервикального
- Гиперактивации YAP в эпителии шейки матки вполне достаточно для канцерогенеза.
- **СИНЕРГИЗМ ВПЧ и YAP** ускоряет инициацию и прогрессирование РШМ.
- Терапевтическое нацеливание на YAP и ВПЧ может улучшить профилактику и лечение РШМ.

Первые два вывода без преувеличения шокируют: на нескольких моделях трансгенных мышей авторы работы установили, что именно путь Нірро и экспрессия YAP, а не ВПЧ, обусловливают канцерогенез в шейке матки. По мнению исследователей, без ВПЧ процесс раковой трансформации теоретически возможен, а вот без «аварий» на «тропе гиппопотама» в виде гиперэкспрессии протоонкогенов и угнетения супрессоров опухолей — нет<sup>4</sup>.

\* Эффектор — белковая или небелковая молекула, которая селективно связывается с теми или иными протеинами и регулирует их биологическую активность. Эффекторы могут повышать или снижать активность ферментов, транскрипцию и экспрессию генов, внутрии межклеточную передачу сигнала.

#### (крывшийся вирус

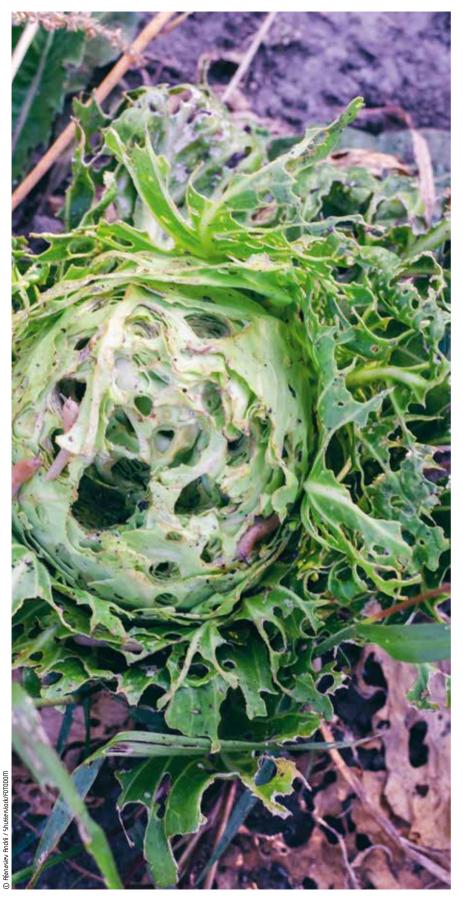
В течение нескольких лет обсуждают вопрос, способен ли ВПЧ латентно существовать в базальном слое эпителия шейки матки без выделения вирусных частиц и без клинических признаков заболевания<sup>28,29</sup>, сохраняя при этом возможность реплицировать в периоды иммунодефицита. Уже получены данные о появлении ПВИ после ВПЧ-отрицательного результата теста у женщин, воздерживающихся от половой жизни, или у пациенток после трансплантации органов<sup>30–32</sup>.

Скрытую инфекцию ВПЧ не обнаруживают при обычном тестировании, поскольку для анализа отбирают только поверхностный слой эпителиальных клеток. В этом случае вирус, вероятно, можно будет выявить только в образцах, включающих базальный слой.

Известно, что в течение жизни ВПЧ инфицируются, по разным данным, 54-98% представителей обоих полов, а высокоонкогенными типами —  $40\%^{33}$ . Вдруг ВПЧ действительно способен на длительное латентное существование в организме? В таком случае его распространённость в популяции может достигать почти 100% — и у здоровых женщин, и у больных РШМ.

[ (инальный путь Нірро представляет собой цепь механизмов опухолевой супрессии, а генетические сбои в его звеньях опосредуют избыточный клеточный рост и злокачественную трансформацию.]

#### ПАПИЛЛОМАВИРУС И НЕ ТОЛЬКО СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ\* клеточной мембраны СИГНАЛЬНЫЙ Белки — ҮАР повышает восприимчивость факторы транскрипции клеток к ВПЧ, взаимодействуя ПУТЬ НІРРО с белками клеточной мембраны. ҮАР угнетает врождённый иммунитет. Под действием факторов Врождённый онкогенного стресса иммунитет Белок-протоонкоген ҮАР — коэффектор происходит «авария» на сигнальном пути Нірро, утрачивается контроль над YAP ҮАР взаимодействует и возрастает его экспрессия. с онкобелками ВПЧ. Онкогенный стресс ҮАР и ВПЧ синергично поддерживают цервикальный канцерогенез. ҮАР способен активировать Цервикальный канцерогенез в шейке матки. канцерогенез - вирус папилломы человека Активация Подавление Утрата контроля ВПЧ — необходимый, но не достаточный фактор для развития рака шейки матки. Белокпротоонкоген YAP сигнального пути Нірро — обязательный участник цервикального канцерогенеза. Поиск других молекулярных факторов риска продолжается. \* He C., Lv X., Huang C. et al. A human papillomavirus-independent cervical cancer animal model reveals unconventional mechanisms of cervical carcinogenesis // Cell. Rep. 2019. Vol. 10. №26. P. 2636-2650.e5. [PMID: 30840887]



Исследователи также проанализировали геномные данные 191 больной РШМ и обнаружили более низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости у пациенток с амплификацией *YAP* и/или потерей/мутацией геновсупрессоров опухолей, чем у женщин без геномных изменений. Авторы предположили, что нарушение регуляции пути Нірро/ҮАР коррелирует с неблагоприятными исходами<sup>4</sup>. В тканях РШМ на поздней стадии зарегистрированы более высокие уровни экспрессии гена и накопление белка ҮАР по сравнению с таковыми у участниц на ранней стадии, что подтверждает гипотезу о росте активности гена YAPс прогрессированием рака.

Специалистам удалось обнаружить, каким образом YAP угнетает врождённый иммунитет в эпителиальных клетках шейки матки<sup>4</sup>.

- На модели заживления ран было показано, что один из основных транскрипционных факторов IRF3, контролирующих выработку ИФН типа I, отрицательно связан с активностью YAP.
- YAP напрямую прерывает продукцию интерферона типа I в слизистой оболочке шейки матки.
- Экспрессия образ-распознающих рецепторов, а также передача сигнала от них к созависимым киназам вторичных мессенджеров нарушена при повышенной активности гена YAP.
- YAP повышает восприимчивость цервикального эпителия к ПВИ и подавляет в них гуморальные иммунные реакции.

Все полученные результаты в конечном итоге подтверждают, что гиперактивация данного протоонкогена «обезоруживает» врождённый иммунитет, при этом ВПЧ и YAP могут действовать синергично.

И всё же американские исследователи, поставив под сомнение «лидерскую позицию» ВПЧ в этиологии карциномы шейки матки, не отвергли его роль в элокачественной трансформации. Напротив, они резюмировали, что идентификация пути Нірро и YAP в качестве основных игроков в цервикальном канцерогенезе не снижает значимость высокоонкогенных типов ВПЧ в формировании опухоли шейки матки: их персистенция значительно увеличивает риск РШМ<sup>4</sup>.

#### Лечение ПВИ и профилактика РШМ

В настоящее время терапия фоновых и предраковых заболеваний шейки матки включает иммунные средства и деструктивные методы. Пока, увы, не существует специфических противовирусных препаратов, действующих на ВПЧ высокого риска. В целом иммуномодулирующую терапию считают перспективным методом. Её основная задача — прекратить репликацию вируса и ускорить его элиминацию из организма.

Инозин пранобекс — иммуномодулятор универсального типа, лицензированный в 1971 году в нескольких странах мира для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний (рецидивирующие остроконечные кондиломы и дисплазия шейки матки)<sup>34</sup>. Средство оказывает прямое противовирусное действие (угнетает транскрипцию и репликацию) и стимулириет имминный ответ:

- увеличивает продукцию интерферонов и интерлейкинов;
- способствует активной пролиферации Т-хелперов;
- стимулирует хемотаксис и фагоцитоз.

Профиль безопасности инозина пранобекса был подтверждён в ходе клинических испытаний <sup>34</sup>. Лекарственный препарат имеет доказательную базу в лечении ПВИ как иммуномодулятор и включён в российские клинические рекомендации <sup>35</sup>. При его использовании важно соблюдать схему терапии с тем, чтобы курс лечения соответствовал естественному циклу обновления эпителия, — 28 дней <sup>36,37</sup>.

По данным метаанализа, включившего 19 работ с участием 5367 пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями слизистых оболочек и кожи, после монотерапии инозином пранобексом клиническое и лабораторное улучшение наступило у 64,9% больных [ Иногда вирус сохраняется после лечения. Неэффективность терапии может быть связана с вторичными иммунодефицитами или генетическими особенностями главного комплекса гистосовместимости. ]

(95% ДИ 43,5-86,4%), а в сочетании с деструктивными методами — у 87,4%  $(95\% \text{ ДИ } 83,7-91,1\%)^{38}$ .

Эффективность и безопасность этого средства изучена в российских исследованиях. В одном из них инозин пранобекс назначали пациенткам (n=74, возраст 15-25 лет) с заболеваниями шейки матки (эктопия эпителия, цервициты, лейкоплакия) на фоне ВПЧинфекции<sup>39</sup>. Всем женщинам до и после лечения выполняли простую и расширенную кольпоскопию, цитологическое и гистологическое (по показаниям пои осложнённых фоомах эктопии, лейкоплакии и наличии аномальных клеток при Пап-тесте) исследования. Дисплазия шейки матки выявлена у шести (8,1%) участниц.

Эффективность монотерапии инозином пранобексом оценивали по результатам ПЦР-диагностики через 1,5—2 мес после окончания курса лечения. Полная элиминация вируса произошла у 95,3% женщин, пролеченных иммуномодулятором. При включении препарата в комбинированную терапию (с использованием деструктивных методов) клинический эффект через 2 мес достигнут у 96,8% пациенток: у них диагностировали нормальную кольпоскопическую картину. Зарегистрирован один эпизод рецидива ВПЧ-инфекции<sup>39</sup>.

Кроме клинической эффективности, специалисты оценили переносимость препарата: 5,4% участниц отмечали лёгкое недомогание и тошноту, самостоятельно купировавшиеся на 2-й день приёма препарата и не потребовавшие его отмены. Тяжёлых побочных явлений и аллергических реакций не зарегистрировано.

[ Гиперактивация протоонкогена YAP угнетает врожоённый иммунитет в эпителиальных клетках шейки матки. YAP и ВПЧ действуют синергично, обеспечивая инициацию и прогрессирование цервикального рака.]

В другом российском исследовании были обследованы и пролечены 80 пациенток 19—47 лет с доброкачественными заболеваниями шейки матки с персистирующей в течение 3 лет и более ВПЧ-инфекцией<sup>40</sup>. Участницам работы назначена комплексная терапия:

- противовирусное лечение ВПЧинфекции — инозин пранобекс (всего три курса приёма);
- радиоволновая конизация шейки матки на 5—9-й день менструального цикла;
- элиминация сопутствующей условнопатогенной микрофлоры, дрожжеподобных грибов и других микроорганизмов;
- Восстановление биоценоза влагалища. Степень поражения эпителия шейки матки описывали в соответствии с Бетесдинской классификацией, согласно которой изменения в шейке матки, связанные с дисплазией и преинвазивной карциномой, объединяют под термином «плоскоклеточные интраэпителиальные поражения» низкой и высокой степени (low/high grade squamous intraepithelial lesions, LSIL и HSIL)<sup>41</sup>.

До лечения ВПЧ 16-го типа был выявлен у 32 (40%) женщин с доброкачественными заболеваниями матки, 31-го и 33-го типа — у 27 (33,8%), 18-го типа — у 15 (18,8%), сочетание ВПЧ 18-го типа с типами 31 и 33 — у шести (7,5%).

При цитологическом исследовании у 14 (17,5%) обследованных обнаружены атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL; ASC-H); у 35 (43,8%) пациенток — LSIL; у 31 (38,8%) — HSIL. Через 30 сут полный эффект от комплексной терапии отмечен у 78 (97,5%), неполный — у двух (2,5%) женщин: у них при тесте двойного гибридного захвата определяли ДНК ВПЧ в клинически значимой концентрации (более 105 геномов на 1 мл). На 45-е сутки процесс эпителизации завершился у 75 (93,8%) участниц.

Через 3 года ДНК ВПЧ была выделена также только у двух (2,5%) пациенток, но уже ниже клинически значимого уровня. При цитологическом исследовании у 77 (96,3%) женщин обнаружены атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS), у трёх (3,8%) — LSIL.

Таким образом, в результате проведённых лечебных мероприятий прекратились репликация ВПЧ и его накопление в поверхностных слоях эпителия. У двух женщин вирус переместился в базальный слой и через 3 года был выявлен снова (им повторно выполнили радиоволновую конизацию шейки матки). У 97,5% участниц персистирование ВПЧ-инфекции после комбинированного лечения завершилось, рецидивов не наблюдали.

ма инозина пранобекса цитологическию норму наблюдали в 83,6% клинических наблюдений, а через год — в  $97.4\%^{36}$ . Положительная линамика кольпоскопической картины, отмеченная у 86,2% участниц исследования, сохранилась через год. Молекулярный контроль (по ДНК ВПЧ) показал (нижение вирусной нагрузки или элиминацию вируса после лечения у 93% женщин, а через год вирус не был определён у 92% пациенток. Отдельно следует отметить, что показатели эффективности инозина пранобекса зависят от олительности курса: так, 28-дневный режим соответствует периоду полного обновления цервикального эпителия $^{36}$ .

Авторы работы не отметили ни одного случая отказа пациенток от медикаментозного лечения. С одной сто-

[ Вакцины обеспечивают лучшую защиту от ВПЧ и служат действенной превентивной мерой против РШМ, но годятся исключительно для первичной профилактики папилломавирусной инфекции до сексуального дебюта.]

Ещё в одной российской работе принимали участие 76 пациенток в возрасте 20-55 лет с лёгкой дисплазией и/или нежными кольпоскопическими изменениями эпителия шейки матки<sup>36</sup>. У всех больных изменения были ассоциированы с ВПЧ высокоонкогенных типов (16-й и/или 18-й) в количестве не менее  $3 \text{ lg} \times 10^5$  клеток (определение методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией). Все женщины получали инозин пранобекс в течение 28 дней из расчёта 50 мг/кг/сут. Суточная доза (6-8) таблеток) была разделена на три приёма. Контроль осуществляли через 6 и 12—18 мес после терапии.

Перед началом лечения у 64,6% женщин выявили LSIL, у 19,7% — ASCUS и начальные кольпоскопические признаки поражения эпителия шейки матки. Более чем у половины участниц (54%) обнаружен высокий титр вирусной ДНК (более 5 lg×10<sup>5</sup> клеток), что может свидетельствовать о персистенции вируса.

При контрольном осмотре через 6 мес после 28-дневного курса приё-

роны, это подтверждает хорошую переносимость 28-дневного режима приёма лекарственного препарата, с другой — свидетельствует о важности тщательной работы с женщинами, что позволяет повысить их приверженность лечению.

#### Комплаентность залог успеха

Иногда вирус и изменения эпителия сохраняются после лечения. По данным литературы, иммуномодуляторы неэффективны в 8–12% случаев, что может быть связано с вторичными иммунодефицитами, генетическими особенностями главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС)\*, мутациями генов цитокинов и другими факторами. Однако этим проблемы не ограничены: А.Г. Кедрова и соавт. проанализировали вклад «человеческого фактора» в неудачи меоикаментозной имминотерапии и выявили основные причины безуспешного применения препаратов:

- неправильный режим приёма лекарственного препарата;
- применение низких доз и короткие курсы;
- низкую комплаентность.

Например, приём инозина пранобекса в дозе 1,5—2,0 г/сут при сокращении курса до 1 нед, а также при монотерапии у больных с умеренной и тяжёлой дисплазией (без сочетания с деструктивными методами) не оказывает должного терапевтического эффекта. В дальнейшем это негативно сказывается на доверии женщины врачу.

К сожалению, в клинической практике приверженность медикаментозному лечению у 2ф-3ф% инфицированных ПВИ неудовлетворительная. Однако ещё более печальный факт — в подавляющем большинстве случаев проблема заключается в отсутствии эффективной коммуникащии «врач—пащиентка». Критически важно при работе с женщиной грамотно информировать её, доходчиво объясняя цели и задачи терапии<sup>36</sup>.



Существующие в настоящее время вакцины обеспечивают наилучшую защиту от ВПЧ и служат действенной превентивной мерой против РШМ, но они применяются исключительно для первичной профилактики ПВИ до сексуального дебюта 42,43. Риски для уже инфицированных пациенток остаются неизменными. Проходят клинические испытания терапевтических вакцин для борьбы с существующей инфекцией ВПЧ 44,45, однако до их практического применения ещё далеко.

Сегодня важно искать и использовать другие методы, помогающие организму бороться с вирусной атакой и «выбить из седла» как минимум одного из соучастников злокачественной трансформации в шейке матки. Без папилломавируса протоонкогенам будет гораздо сложнее запустить цервикальный канцерогенез, если вообще возможно.

\* У человека главный комплекс гистосовместимости называют также человеческими лейкоцитарными антигенами (human leukocyte antigens, HLR).

Библиографию см. на с. 96-102.



### эпидемия для непривитых

Причины масштабной вспышки кори в Европе — и пути борьбы с ней



Автор: Єлена Руслановна Мескина, докт. мед. наук, руководитель детского инфекционного отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный специалист Минздрава Московской области по инфекционным болезням у детей (Московская область)

Изобретение и повсеместное внедрение вакцин оказалось настолько эффективным, что многие опаснейшие инфекции, регулярно вызывавшие эпидемии с огромным числом смертей, буквально за несколько десятков лет стали действительно редкими заболеваниями. Исключительный успех прививочных кампаний позволил на международном уровне планировать полное искоренение ряда инфекционных заболеваний. К настоящему времени подобный триумф состоялся дважды: в 198ф году было объявлено о ликвидации натуральной оспы, а в 2ф11-м — чумы крупного рогатого скота (его возбудитель — близкий родственник вируса кори).

Корь рассматривали как следующую в списке болезней, подлежащих ликвидации согласно планам ВОЗ. Однако на практике сделать это оказалось непросто: хотя заболеваемость и смертность резко снизились, но локальные вспышки, преимущественно в эндемичных районах, полностью прекратить не удалось. В современных реалиях можно обсуждать лишь региональную элиминацию, инфекция не входит даже в четвёрку «кандидатов» на прерывание передачи инфекции в обозримом будущем (сейчас в списке полиомиелит, фрамбезия, дракункулёз и малярия).

(татистика заболеваемости корью подтверждает, что предвкушать победу над этим заболеванием рано: только в Європе за первые полгода рекордной за десятилетие эпидемии заболели ЧЗ тыс. и умерли 37 человек<sup>1,2</sup>. Примечательно, что развитие ситуации идёт по одному из самых неблагоприятных сценариев как раз в странах, где, если верить официальным данным, охват вакцинацией весьма высок. В чём же дело?

о изобретения вакцины в 1963 году корь представляла одну из самых серьёзных проблем здравоохранения, вызывая масштабные эпилемии и унося, по разным оценкам, от 2,5 до 8 млн жизней ежегодно. Всемирная прививочная кампания оказалась весьма успешной — к 2017 году число смертей снизилось до 110 тыс. (хотя заболевание до сих пор входит в тройку лидеров по (Мертности среди вакциноуправляемых). При этом в США достигли критериев элиминации кори ещё в 2000 году. В Европейском регионе ВОЗ дела обстояли примерно так же — казалось, что предстоит лишь «зачистить» оставшиеся эндемичные регионы, и болезнь будет побеждена.

Однако оптимизм оказался преждевременным. Если на Северо-Американском континенте ежегодно регистрируют до нескольких сотен случаев кори (в основном вирус привозят иностранцы и вернувшиеся из зарубежных поездок непривитые граждане), то эпидемическая ситуация в Европе гораздо хуже. Только в России за первое полугодие 2018 года число заболевших выросло в 13,5 раза (по сравнению с тем же периодом 2017 года) и достигло 1717 человек<sup>3</sup>.

#### Панацеяпаочерица

Сложившаяся ситуация заслуживает особого внимания, поскольку теоретически корь легко предотвратима с помощью вакцин. Во-первых, двухкратная иммунизация либо перенесённое заболевание формируют стойкий иммунитет. Во-вторых, относительно стабильные антигенные характеристики возбудителя также играют на руку системе здравоохранения: независимо от времени или региона единая вакцина эффективна, а иммунитет — универсален. В-третьих, инфекция не имеет природного резервуара, поскольку болеют только люди.

В то же время корь — одна из самых контагиозных инфекций: каждый заболевший заражает в среднем 16—18 человек из чувствительной к вирусу когорты. Поэтому для искоренения заболевания необходимо постоянно поддерживать долю двукратно иммунизированных не менее 95% популяции. Таким образом, победа над корью зависит не только от слаженной работы производителей и поставщиков вакцины, но и от усилий медработников, а также от эпидемио-

[ Корь — самая контагиозная из существующих инфекций: каждый заболевший заражает 16—18 человек. Для искоренения болезни необходимо поддерживать долю иммунизированных не менее 95% популяции.]

Ещё сложнее ситуация в Украине. Согласно официальным данным<sup>4</sup>, за несколько дней октября 2018 года корью заболели 707 человек — 189 взрослых и 518 детей, что почти на 28% больше, чем за тот же период неделей ранее. С начала 2018 года в стране заболевание перенесли 33 165 человек (13 184 взрослых и 19 981 ребёнок), в том числе 14 пациентов погибли. Больше всего заболевших — в приграничных районах, преимущественно в коллективах (вооружённые силы, студенческие общежития, организованные дети 5—9 лет), что косвенно свидетельствует о ПУТЯХ ПОЯВЛЕНИЯ вируса (завоз извне страны) и причинах формирования вспышек (недостаточный уровень иммунизации).

логической информированности и ответственности населения. С перечисленным, как видно по эпидситуации, немало проблем.

#### В чём дело?

Вспышки кори в Европейском регионе эксперты ВОЗ связывают с недостаточным охватом населения вакцинопрофилактикой<sup>5</sup>. По данным Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (European center for disease prevention and control, ECDC), в большинстве стран Евросоюза привиты, то есть получили две дозы вакцины 85—94% населения; а там, где число

заболевших особенно велико (например, во Франции и Румынии), охват иммунизацией не превышает 84%<sup>2</sup>. Во всём мире в 2017 году первую прививку получили 85% детей; вторую — 67%<sup>1</sup>.

В нашей стране также сложилась тревожная ситуация: по данным мониторинга ВОЗ<sup>6</sup>, на территории РФ, согласно предоставленной статистической информации, привиты от кори 97% населения. Тем не менее, как следует из региональных отчётов «О выполнении плана профилактических прививок», фактически в отдельных регионах этот показатель ниже 95%<sup>7,8</sup>. Кроме того, проведённый ВЦИОМ опрос показал, что около 10% населения настроены против вакцинации как таковой, поскольку считают её неэффективной или небезопасной<sup>9</sup>.

Причинам, по которым охват вакцинацией в Европе не достигает должного уровня, посвящено исследование, проведённое на юге Италии и опубликованное в ноябре 2018 года<sup>10</sup>. Всего в нём принял участие 1141 ребёнок (медианный возраст 86 мес): 77,8% из них оказались привиты адекватно, 6,3% — частично, и 15,9% — не вакцинированы вообще. Причины отсутствия вакцинации распределились следующим образом:

- боязнь побочных эффектов 51%;
- наличие хронических заболеваний 12,2%;
- неявка на очередной приём к лечащему врачу — 12,2%;
- отказ от вакцинации как принципиальная позиция — 10,3%;
- острое заболевание 7,2%;
- аллергия на яичный белок 4,6%;
- причина неизвестна 2,5%.

При этом лишь в 4,7% названный повод действительно служил противопоказанием к вакцинации.

В Роспотребнадзоре причиной распространения кори в РФ назвали неблагополучную эпидемиологическую обстановку в ряде европейских государств. «Рост заболеваемости в России произошёл на фоне вспышек в ряде территорий, с которыми у нашей страны налажены прочные туристические отношения», — подтвердил в интервью газете «Известия» доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Пирогова Алексей Ртищев<sup>11</sup>. Однако не ясно, как россияне могли бы заразиться, будучи адекватно привитыми.

[ По данным ВОЗ, в РФ привиты от кори 97% населения. Однако фактически в отдельных регионах этот показатель ниже 95%. Кроме того, около 10% россиян считают вакцинацию неэффективной или небезопасной. ]



Говоря о причинах недостаточного охвата иммунопрофилактическими мерами, необходимо упомянуть важный фактор — нарушение требований к соблюдению холодовой цепи при хранении и транспортировке препарата. Как известно, вакцина — высокомолекулярный препарат, крайне чувствительный даже к кратковременному повышению температуры, что может инактивировать его эффективность.

## Эпидемиологическая тревога

В 2001 году под эгидой ВОЗ и ряда других организаций (ООН, ЮНИСЕФ, Американский Красный Крест, Центры по контролю и профилактике заболеваний США) была запущена глобальная инициатива по борьбе с корью 12,13. Взявеё за основу, эксперты ВОЗ впослед-

ствии предложили стратегический план, согласно которому к 2020 году предполагали элиминировать корь минимум в пяти из шести регионов мира<sup>14</sup>. Для этого необходимо было охватить вакцинацией по меньшей мере 95% населения и сократить ежегодную заболеваемость до 5:1 000 000 жителей планеты.

К сожалению, сложившаяся критическая ситуация не позволит достичь этих целей в поставленный срок, в связи с чем отдельные регионы ВОЗ, исходя из локальной эпидемиологической обстановки, разрабатывают собственные планы — более реалистичные и, увы, более скромные.

Россия поддерживает глобальную инициативу по борьбе с корью с момента её внедрения. Работу в этом направлении регламентируют следующие нормативные документы.

 Приказы Минэдрава России №117 от 21 марта 2003 года «О реализации Программы ликвидации кори в Рос-

- сийской Федерации к 2010 году»  $^{15}$  и № 270 от 19 августа 2002 года «Об утверждении Программы ликвидации кори на территории Российской Федерации к 2010 году»  $^{16}$ .
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 12 апреля 2010 года №23 «О реализации Программы ликвидации кори в Российской Федерации к 2010 году в рамках стратегического плана Европейского региона ВОЗ 2005—2010»<sup>17</sup>.
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 июля 2011 года №108 «Об утверждении СанПиН 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита» 18.
- Программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации (2016−2020)»<sup>19</sup>.

Суть программы — пресечение эндемичной циркуляции вируса в регионе в течение минимум 12 мес. Необходимо, чтобы заболеваемость не поднималась выше 1:1 000 000 человек (завозные случаи), а иммунизация против вируса охватывала не менее 80% населения (в декретированных возрастных группах — минимум 95% двукратно вакцинированных).

В программе по элиминации кори в России описаны и действия клиницистов при выявлении у пациента следующих состояний:

- характерной для кори клинической симптоматики (температура, сыпь и минимум один из следующих симптомов — кашель, насморк, конъюнктивит);
- симптомов, при которых однозначно исключить заболевание нельзя (например, при сыпи, напоминающей аллергическую).
  - В обоих случаях необходимо:
- лабораторное обследование (на 5-й день сыпи):
- оповещение территориального учреждения санитарно-эпидемиологического надзора (по телефону в течение 2 ч и затем экстренным извещением установленной формы в течение 12 ч), специалисты которого проведут эпидемиологическое расследование.

Важно, что информировать эпидемиологов нужно, не 90жи9дяю результа-

#### 2ф18-2ф19: нюансы

Болезнь может протекать в типичной и нетипичной (митигированной) формах. При типичном варианте кори инкубационный период длится в среднем 7-14 дней. Для продромального периода характерны конъюнктивит, кашель, насморк (классическая триада), лихорадка, недомогание, анорексия, фотофобия, периорбитальный отёк, миалгия. Примерно в это время (за 1-2 дня до сыпи) на слизистой оболочке щёк напротив вторых моляров могут появляться голубовато-серые пятнышки или «зёрнышки песка» на красном фоне (пятна Бельского-Филатова-Коплика). Энантема сохраняется 3-5 дней.

Примерно на 14-й день после заражения или на 2-7-й день от начала продромального периода появляется пятнисто-папулёзная сыпь, сопровождаемая лёгким зудом и бледнеющая при надавливании. Она появляется по направлению (Верху вниз: сначала на лице, шее, затем распространяется на туловище и конечности. Плотность высыпаний обычно выше на шее, голове. В течение 48 ч сыпь сливается в пятна и бляшки, могут быть петехии и экхимозы. Экзантема сохраняется 5-7 дней и угасает в том же направлении, оставляя медно-коричневые гиперпигментированные пятна, иногда — с шелушением.

Митигированная форма кори может развиваться у получавших иммуноглобулин, а также у привитых лишь одной из двух доз вакцины. Для этой формы заболевания характерны более продолжительный инкубационный период (21 день) и стёртая клиническая картина.

Атипичной формой кори могут заболеть лица с не полностью сформированным иммунитетом против этого вируса (например, те, кто получил инактивированную вакцину, применявшуюся до конца 1960-х годов). Продромальный период в этом случае имеет лёгкое или субклиническое течение. Сыпь начинается на ногах и руках, преимущественно в складках кожи, распространяется центростремительно и может быть макулярной, везику-

лярной, петехиальной или уртикарной. Титр антител к вирусу в начале заболевания очень низкий, но затем содержание IgG стремительно нарастает до чрезвычайно высокого уровня. Учитывая это обстоятельство, патогенез атипичной кори исследователи нередко связывают с сенсибилизацией к вирусу у частично иммунного хозяина.

При неосложнённой форме кори ребёнок переболевает за 7—10 дней. У детей младше 5 лет корь чаще протекает с осложнениями. К последним относят иммунодефицит (минимум 2 мес после болезни), вторичные бактериальные инфекции (отит, синусит, ОРЗ с синдромом крупа, пневмония, диарея). Возможны также стоматит, гепатит, кератит, энцефаломиелит, фульминантная пурпура, ДВСсиндром, подострый склерозирующий

осложнениям, последствия которых зависят от срока гестации. Так, в І триместре вирус может вызвать у плода пороки развития в виде поражения ЦНС (олигофрения, слабоумие), сердечно-сосудистых нарушений, возможны выкидыш, замершая беременность или антенатальная гибель плода.

На поздних сроках корь может спровоцировать преждевременные роды. При этом новорождённый может появиться на свет с приобретённой коревой инфекцией (которая успешно поддаётся лечению) либо заразиться от матери при прохождении через родовые пути. Поскольку иммунитет младенца ослаблен, существует высокая вероятность воспалительных состояний (пневмонии, энцефалита, бронхита, отита, цистита, энтероколита, пиодермии и др.).

[ Заболевание корью будущей матери может привести к выкидышу, замершей беременности, антенатальной гибели плода, преждевременным родам, порокам развития плода в виде поражений ЦНС. ]

панэнцефалит\*, тромбоцитопения, аппендицит, илеоколит, перикардит, миокардит, панкреатит, гипокальциемия, реактивация туберкулёза и другие грозные состояния.

Риск осложнений кори высок Не ТОЛЬКО У ОВТЕЙ, но и у взрослых, особенно у пациентов с иммунодефицитом и беременных. У иммунокомпрометированных больных могут развиваться тяжёлые, фульминантные и геморрагические формы заболевания, коревой энцефалит (через 1—6 мес после завершения острой фазы) и другие неблагоприятные сценарии, вплоть до летального исхода.

Заболевание корью будущей матери может привести к различным

Вирус не представляет опасности для будущего ребёнка только в том случае, если мать перенесла заболевание незадолго до родов, когда жизненно важные органы и системы были уже окончательно сформированы.

Прерывание беременности по причине коревой инфекции выполняют редко, особенно если заболевание было зафиксировано на поздних сроках или перед родами.

Факторы риска ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ кори: иммунодефицит (ВИЧ, приём иммунодепрессантов, гормональная терапия); состояние после элиминации материнских антител к кори; гипотрофия; беременность; дефицит витамина А.

<sup>\*</sup> Подострый склерозирующий панэнцефалит — редкое неизлечимое дегенеративное заболевание ЦНС на фоне персистирующей коревой инфекции. Характеризуется приступами миоклонических судорог, поведенческими нарушениями и когнитивным дефицитом, развивающимися спустя годы после острой инфекции (средний период появления симптомов — 10,8 года).

тов теста. Наблюдения классифицируют следующим образом:

- случай, подозрительный в отношении кори;
- вероятно, корь (клиническая картина в сочетании с эпидемиологическими данными);
- подтверждённый случай кори.

Кровь для лабораторного исследования забирают на 4—5-й день с момента появления сыпи. Материал не позднее 48 ч отправляют в сертифицированную лабораторию центра Госсанэпиднадзора в субъекте РФ (на хладоэлементах, но без заморозки). Выявление в сыворотке IgM к вирусу кори служит основанием для подтверждения диагноза.

димости проводят вакцинацию в течение 72 ч. Целевая аудитория — не болевшие корью и непривитые (в том числе получившие только одну из двух доз вакцины), а также не имеющие сведений об иммунизации.

Согласно рекомендациям ВОЗ, госпитализировать пациента имеет смысл только при тяжёлой форме заболевания (во избежание распространения кори в стационаре). В России стационарное лечение показано не только в этом случае, но и при заболевании лиц из организаций с круглосуточным пребыванием (актуально не только для детей, но и для вэрослых — с противоэпидемическими целями), проживающих в общежитиях

[ Необходимо, чтобы заболеваемость не поднималась выше 1:1 ффф ффф человек (завозные случаи), а иммунизация против вируса охватывала не менее 8ф% населения (в декретированных группах — минимум 95%). ]

В целом метод надёжен, если соблюдать сроки исследования: антитела класса IgM присутствуют у 100% больных корью на 5-й день с момента появления сыпи, у 77% — в первые 2-3 дня, исчезают примерно через месяц. Следует также иметь в виду возможность перекрёста IgM с парвовирусной инфекцией и инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейна-Барр, однако факт их лабораторного обнаружения в определённых клинических ситуациях следует ТРАКТОВАТЬ КАК ПООтверждённый случай кори — со всеми необходимыми эпидемиологическими мероприятиями.

Альтернативный метод основан на выявлении специфических IgG в парных анализах сыворотки крови на 4—5-й день после появления сыпи и через 10—14 дней от даты взятия первой пробы: диагноз верифицируют при увеличении концентрации этих антител более чем в Ч раза.

В рамках эпидемиологического расследования сотрудники санитарно-эпидемиологического надзора определяют границы очага инфекции, вводят карантин на 21 день с момента выявления заболевшего, проверяют прививочный анамнез контактных лиц и при необхолибо неблагоприятных бытовых условиях, при наличии в семье заболевшего лиц из числа  ${\tt декретированных}$  групп населения ${\tt 18}$ .

Госпитализированные должны находиться в стационаре до купирования клинических симптомов, но не менее 5 дней с момента появления коревой сыпи. Допуск в коллектив — после клинического выздоровления.

Что касается лечения, специфической терапии на сегодняшний день нет (вирус кори чувствителен к рибавирину, но его применение по этому показанию не одобрено). Показано симптоматическое лечение, регидратация, при тяжёлых формах — 400 мг/кг специфического иммуноглобулина внутривенно. Согласно международным рекомендациям, заболевшим детям показаны два приёма витамина А с интервалом в сутки. Однократная доза для детей младше 6 мес составляет 50 000 МЕ, от 6 до 11 мес — 100 000 МЕ, от года — 200 000 МЕ<sup>20</sup>.

#### Особый случай

Планирующим беременность женщинам лучше озадачиться профилактикой кори заранее, сделав прививку за 3 мес до предполагаемого зачатия. Предваритель-

но можно сдать анализ крови на определение присутствующих в организме антител.

Беременным вакцинацию не выполняют, поскольку препараты готовят из ослабленных, но живых вирусов, в связи с чем нельзя исключить влияние их на плод. В случае контакта непривитой беременной с больным корью рекомендована пассивная иммунизация: однократное введение в первые 72 ч после контакта противокоревого человеческого иммуноглобулина (в дозе 0,25 мл/кг массы тела). Если женщина перенесла заболевание перед родами, то младенцу тоже вводят препарат.

Лечение кори у будущих матерей также неспецифическое, проводят под контролем врача. Обычно терапия включает следующие мероприятия:

- постельный режим;
- обильное питьё (не менее 2,5 л в день);
- соблюдение диеты, употребление сбалансированной и легкоусвояемой пищи;
- ежедневную влажную уборку и проветривание помещений;
- введение иммуноглобулина инъекционно внутримышечно;
- использование симптоматических средств (жаропонижающих, ингалящий и полосканий для полости рта, антигистаминных препаратов);
- применение поливитаминных комплексов;
- назначение антибактериальных средств при развитии осложнений (бактериальной пневмонии).



Борьбе с корью мешает в первую очередь недостаточный охват вакцинацией. При этом медотводы от прививок и отказы родителей в подавляющем большинстве случаев не обоснованы, а связанные с этим риски неоправданно велики. Преодолеть подобную ситуацию можно, систематически убеждая пациентов в жизненной необходимости вакцинации. В случае успеха этой просветительской задачи искоренение кори и других опасных инфекций может наконец стать реальным.

Библиографию см. на с. 96-102.

### УСИЛЕННЫЙ КОНТРОЛЬ — ДЛЯ НАС ИЛИ ПРОТИВ НАС?

ЧТО НАПИСАНО В НОВЫХ ПРАВИЛАХ ОМС?\*





## 28 МАЯ 2019 ГОДА ВСТУПИЛИ В СИЛУ НОВЫЕ ПРАВИЛА ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ

Упор в них сделан на **профилактические мероприятия** и **преемственность** оказания медицинской помощи. Главная цель — **снижение смертности** населения.



#### КОНТРОЛЬ — ПОЧТИ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ

Информация о диспансеризации, направлении в стационар, наличии свободных коек и госпитализации должна поступать в территориальный фонд ОМС ежедневно.



#### ПРОФОСМОТР — КОГДА УДОБНО ПАЦИЕНТКЕ

Диспансеризация должна быть организована и по вечерам, и по субботам. А граждан будут информировать о профилактических осмотрах в интернете.



#### ОНКОНАСТОРОЖЕННОСТЬ — В ПРИОРИТЕТЕ

Страховые компании будут отслеживать оказание помощи пациенткам с онкозаболеваниями с момента первого подозрения на рак.



#### РИСК ФИНАНСОВЫХ ПОТЕРЬ

Клинические рекомендации — основа для оценки качества помощи. Их невыполнение — возможный повод для применения финансовых санкций к медицинским организациям.



#### НОВЫЙ ПОЛИС — НЕ ГЛАВНОЕ

Ранее выданные полисы ОМС продолжают действовать наравне с новыми — до замены на полисы единого образца.

вывод:

Контроль за организацией медицинской помощи в системе ОМС **будет значительно усилен**, и это неудивительно: сегодня её качеством **не удовлетворено 60% населения**\*\*. Нужно срочно менять ситуацию!

<sup>\*</sup>Приказ Минздрава России № 108н от 28 февраля 2019 года «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования».

<sup>\*\*</sup> Указ Президента России от 6 июня 2019 года №254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».